(12)

OMAGGIO DELL' AUTORE

CORRADO DA FANO, M. D.
MEDICO-ASSISTENTE DELL' OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
PROSETTORE E PRIMO ASSISTENTE NELL' INSTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI GRONINGEN

# STATO ATTUALE DELLA QUESTIONE DEL CANCRO

## RELAZIONE

*per l' On. Consiglio degli Instituti Ospitalieri*

**DI MILANO**





PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1910

CORRADO DA FANO, M. D.
MEDICO-ASSISTENTE DELL' OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
PROSETTORE E PRIMO ASSISTENTE NELL' INSTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI GRONINGEN

# STATO ATTUALE DELLA QUESTIONE DEL CANCRO

RELAZIONE

*per l' On. Consiglio degli Instituti Ospitalieri*

**DI MILANO**






PAVIA
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
1910

*La presente relazione fu finita di compilare in Milano il 1° Novembre 1909. Il giorno 3 dello stesso mese ne venne consegnata copia originale all' On. Consiglio degli Instituti Ospitalieri di Milano, come è portato dalle norme del Premio di Fondazione Sangalli. Per ragioni assolutamente indipendenti dalla mia volontà solo in questi giorni mi è stato possibile il darla alle stampe. Nel frattempo nuovi ed importanti fatti, riguardanti la questione del Cancro, sono stati posti in luce per l' opera alacre d' indefessi ricercatori. Poichè tuttavia i risultati dei recentissimi studi, lungi dal render dubbi, hanno vieppiù confermato i dati tratti dalle precedenti indagini, argomento della relazione, così mi è parso opportuno nulla aggiungere e nulla mutare; la relazione avrebbe, d'altro lato, potuto perdere il suo primitivo carattere e non corrispondere più al proposito pel quale venne e doveva essere compilata.*

*Il lettore non troverà nelle pagine seguenti l' esposizione di originali e personali ricerche; ciò non era consentito dalla natura stessa della relazione; bensì riassunti, in forma quanto più semplice ed obbiettiva possibile, i più importanti risultati delle moderne ricerche sul Cancro. Io mi auguro e spero di avere così bene corrisposto ai miei obblighi verso l' On. Consiglio e di aver parimente fatto opera utile e grata ai miei colleghi degli Instituti Ospitalieri di Milano, ai quali la relazione è in particolar modo dedicata.*

Groningen, 10 Maggio 1909.

CORRADO DA FANO



Il premio di Fondazione Sangalli per l' anno 1907 recava, che l' eventuale vincitore dovesse occuparsi oltre che di studî di anatomia patologica in generale, anche con speciale riguardo della questione del Cancro. Poichè a me sono toccati la fortuna e l' onore di ottenere il premio ricordato, ho creduto opportuno riassumere nella presente relazione quanto in merito all' arduo problema ho potuto apprendere durante i 15 mesi della mia permanenza all' estero. Della mia operosità in altri campi della Patologia possono far fede le ricerche da me condotte, sull' anatomia normale e patologica del Talamo ottico, nel laboratorio della Clinica psichiatrica e neurologica dell' Università di Berlino.

Data l' ampiezza e le difficoltà del tema propostomi, mi è parso necessario limitarmi ad esporre quanto della difficile materia è potuto cadere nell' orbita della mia osservazione, trascurando od accennando appena alcuni dati storici, diverse particolarità tecniche, infine certe questioni, le quali richiedono una trattazione eminentemente critico-analitica e sfuggono quindi ai limiti imposti ad una relazione generale.

La mia permanenza all' estero fu suddivisa tra la Germania e l' Inghilterra; in Francia non feci che breve di-

mora a Parigi, ove ebbi la fortuna di poter vedere il Borrel, il quale, con gentilezza somma, volle mostrarmi diversi preparati inerenti ad una allor ancor inedita pubblicazione. È su tali preparati che lo scienziato francese ha fondato in parte una dottrina etiologica del cancro, già da prima professata, di recente riespressa in diversi lavori; egli pensa che la trasformazione prima, di elementi normali in cellule cancerigne, sia dovuta ad un parassita, ancora ignoto, il quale raggiungerebbe questo o quel tessuto a mezzo di parassiti più elevati e precisamente di acari.

Sebbene in Germania io abbia molto appreso — ricorderò fra altro come abbia potuto seguire a Berlino le lezioni di Orth sui tumori e l'essermi esercitato nell'Instituto da lui diretto nella diagnosi microscopica delle neoplasie, nonchè l'aver potuto prender parte, mercè i buoni uffici di S. E. l'Ambasciatore di S. M. il Re d'Italia a Berlino, ad alcune sedute della prima riunione della Società Internazionale per gli studî sul Cancro — è pur tuttavia dalla mia dimora in Inghilterra che le mie cognizioni in materia hanno potuto raggiungere oltre ad una maggior solidità, una più notevole ampiezza. Fu appunto a Berlino, nel Settembre del 1908, che a mezzo del Prof. Friedberger, direttore della sezione per le ricerche sull'immunità nell'Instituto farmacologico, ebbi la fortuna di conoscere il Bashford, giovane ed ardimentoso scienziato, il quale nel giro di 7-8 anni, con mirabile costanza di lavoro, ha saputo far guadagnare all'Instituto Imperiale per le ricerche sul Cancro di Londra, da lui diretto, il primo posto fra tutti gl'Instituti congeneri esistenti nel mondo. Io ero stato appunto allora sollecitato da Friedberger ad iniziare alcune ricerche sull'immunità pel cancro e fu Bashford che, con quella liberalità che lo caratterizza, ci fece inviare da Londra alcuni tumori e 200 topi inglesi a tale scopo.

Delle sperienze iniziate sotto la direzione di Friedberger, alcune, per ragioni indipendenti dalla mia e sua volontà, dovettero essere abbandonate; altre non diedero lì per lì, forse per un difetto di tecnica, buoni risultati; riprese nel Gennaio di quest' anno a Londra ebbero un successo, che ormai non mi sembrava più di poter sperare. Io mi era proposto di ottenere l' attecchimento nel cervello di tumori trapiantabili del topo e del ratto, fine da me raggiunto con una notevolissima percentuale di risultati positivi. Poichè tali ricerche costituiranno argomento di una speciale memoria di prossima pubblicazione, basterà il ricordare quì, che dall' esame di un gran numero di preparati è frattanto risultato, che lo sviluppo intracerebrale dei sarcomi avviene per infiltrazione, da parte delle cellule neoformate, dell' apparato vaso-connettivale del cervello stesso, laddove i carcinomi si accrescono per formazione di nuovi gettoni e zaffi, i quali penetrano nel parenchima nervoso comprimendolo e distruggendolo.

Il gran profitto tratto dalla mia assiduità nel laboratorio diretto da Bashford, oltre che alla perfetta organizzazione dell' Instituto, è altresì dovuto al sistema in esso vigente di lasciar prender visione, a chi vi è ammesso, di tutto quanto può interessarlo, dai preparati ai registri, dalla raccolta del materiale anatomo-patologico agli animali inoculati di cancro o variamenti trattati; i risultati del lavoro di ogni singolo ricercatore vengono via via a cognizione di tutti gli altri, di guisa che l' apprendere torna facile e naturale. Nè io posso tacere della larghezza di mezzi di ogni genere, che da Bashford furono posti a mia disposizione onde potessi condurre rapidamente a termine quelle ricerche alle quali più particolarmente rivolsi la mia attività. Al Dott. Bashford ed ai suoi collaboratori, Murray, Haaland, Russel, Bowen, che mi furono larghi di aiuto e

di consigli ogni qual volta se ne presentò l' occasione, all' On. Comitato dell' Imperial Cancer Research Fund, rinnovo qui i miei più vivi e sentiti ringraziamenti.

Prima di entrare nel fitto della difficile materia, conviene ancora premettere alcune considerazioni di carattere generale, le quali valgano in certo qual modo a precisare meglio i confini della presente relazione. Un primo punto deve essere anzitutto chiaramente fissato, e precisamente: che nè l' una nè l' altra delle due grandi questioni, che a proposito del cancro più preoccupano le menti non solo dei medici, ma anche dei profani, hanno trovato sinora una razionale, definitiva risoluzione; nè quella più strettamente scientifica dell' etiologia, nè quella eminentemente pratica della cura. La somma però del lavoro fatto, in particolar modo nell' ultimo decennio, è tale da lasciar adito alle migliori speranze, sicchè non ci recherebbe meraviglia l' udire, in un lasso di tempo non troppo lungo, che almeno i punti principali del formidabile problema sono stati in modo incontrovertibile chiariti.

Questo già notevole risultato venne raggiunto in virtù del nuovo metodo sperimentale, che, applicato da prima con successo da Hanau e da Morau, ha segnato col magistrale lavoro di Jensen l' aprirsi di un' êra nuova nella storia secolare delle ricerche sul cancro. Sono appunto tali ricerche sperimentali, le quali costituiranno eminentemente la materia che verrò trattando nelle pagini seguenti. Non che io voglia recar dubbio sul valore degli studi anatomo-patologici e morfologici, basti ricordare le recenti interessantissime osservazioni di Askanazy; molti, se non tutti, i risultati da essi ottenuti, lungi dall' essere scossi dalle nuove ricerche, ne hanno ricevuto nuova conferma ed è certo che il nuovo metodo, per essere fecondo di buoni frutti, ha dovuto e dovrà essere confortato dall'ausilio co-

stante dell' indagine morfologica. Pur tuttavia devesi riconoscere, che la sola osservazione istologica si era ormai dimostrata insufficiente a risolvere l' oscuro problema ed erasi resa manifesta la necessità d' indirizzare gli sforzi degli studiosi per altre vie, poco o punto battute.

Le ricerche moderne sono venute così ad accrescere e completare la somma dei dati già raccolti dalla Clinica e dall' Anatomia patologica, sia con ricerche di patologia comparata, intese a chiarire i modi di produzione delle neoformazioni maligne nelle diverse razze umane e nelle diverse specie animali, sia coll' osservazione dei fenomeni messi in luce dalle serie sistematiche dei trapianti. Ne è conseguito un naturale, straordinario ingrandimento del campo di studio dei tumori propriamenti detti e la parola " Cancro ", perdendo il ristretto significato che comunemente le si soleva attribuire, è venuta poco a poco, per naturale convenzione, ad essere usata per tutte le neoformazioni maligne di origine, sia epiteliale, sia connettiva. È in quest' ultimo senso che io pure, sull'esempio di Bashford e di Menetrier, verrò servendomi di tale denominazione, riserbandomi di ricorrere ai termini " carcinoma " o " sarcoma " quando sia necessario l' indicare con precisione se si tratti di neoformazioni epiteliali o connettive.

---

# I°

# ORGANIZZAZIONE DELLE RICERCHE

Il delineare in rapidi tratti come siano e come possano essere organizzate, allo stato attuale della scienza, le ricerche sul cancro, avrebbe dovuto forse seguire l' esposizione dei risultati da esse ottenuti; ho creduto tuttavia opportuno d'invertire alquanto l'ordine logico, sia per dar subito un' idea del come siano al giorno d' oggi impostati i diversi particolari problemi, che nello studio dell' intera quistione del cancro si sono via via presentati, sia per accennar brevemente ad alcuni ordini di ricerche, che nella presente relazione non possono essere esaurientemente trattati.

## A.

## Raccolta dei dati statistici - geografici - etnografici.

Dati statistici

Un instituto per le ricerche sul cancro deve anzi tutto attendere a raccogliere il maggior numero possibile di dati statistici. Nell'Instituto di Londra, nel quale tali ricerche sono state iniziate sin dalla sua fondazione, si è partiti giustamente dal concetto, che i dati delle statistiche generali non potevano esser presi come base, sia perchè in esse non vien tenuto conto del valore patologico dei singoli gruppi di cifre, sia perchè non vi vengono portate le correzioni, rese necessarie dal fatto, causa di errore, della sopravvivenza di un numero molto variabile di persone di

età avanzata. Bashford ha fatto osservare, che una statistica generale delle neoproduzioni maligne, in rapporto alla popolazione totale di un dato paese, anche quando si sia tenuto conto dell'età, del sesso, della professione degli affetti ecc., non può riuscire che un' enumerazione più o meno incompleta di tutti i casi non di cancro, ma di affezioni giudicate come tali. L'unico mezzo per avere dei dati statistici apprezzabili, è parso all'instituto londinese quello di rivolgersi agli ospedali ai quali vennero distribuiti moduli simili a quello che qui riproduco:

*Anno . . . Ospedale . . . . . Età . . . Sesso . . . . . Occupazione . . . . .*
*Esame microscopico*
*post operatorio. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .*
*post mortem . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .*
*Diagnosi clinica. . . . . . Sede primitiva . . . . Sedi Secondarie . . . .*
*Cachessia. . . . . . . . . . Ulcerazioni . . . . . . Ostruzioni. . . . . . . .*
*Data della 1ª operazione . . . . . . . . Date delle recidive . . . . . . . .*
*Storia famigliare . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .*
*Storia personale*
*Durata della malattia . . . Pubertà . . . Menopausa . . .*
*Data della morte. . . . Età alla morte. . . .*
*Residenza abituale . . . . . . . . Residenza occasionale . . . . . . . . . .*
*Indicazioni eventuali . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .*

I moduli, ritornando all'Instituto, vengono a costituire un materiale preziosissimo per la costruzione di carte indicatrici, nelle quali non solo sono segnati i casi di cancro veramente riconosciuti come tali, ma altresì dati di grande valore, sulla sede primitiva e secondaria del tumore, sulla sua incidenza rispetto all' età, sesso, organi colpiti, etc., e, quel che più importa, sui risultati delle autopsie e degli esami microscopici. *Ponendo a raffronto tali risultati colle diagnosi cliniche, si ottiene il rapporto tra frequenza assoluta e relativa del cancro.* Il metodo si raccomanda

di per sè e non richiede che una grande pazienza in chi raccoglie i dati statistici, una certa prontezza nello stabilire eventuali rapporti tra i diversi dati numerici, nel fare le eventuali correzioni, nel trarre infine dalle cifre quelle generali deduzioni le quali costituiscono appunto lo scopo della statistica. Naturalmente per poter compilare carte indicatrici del genere di quelle indicate, l' Instituto deve sollecitare e facilitare l' indispensabile, volontaria cooperazione del personale degli Ospedali, degli Instituti anatomo-patologici, di tutti i medici, offrendosi, quando sembri utile, di esaminare e diagnosticare *gratuitamente* il materiale proveniente dalle sale operatorie e dal tavolo anatomico.

Vantaggi e primi resultati delle statistiche ospitaliere

L'applicazione sistematica del metodo suaccennato ha già permesso a Bashford di ottenere risultati veramente notevoli. Un primo fatto egli ha potuto subito stabilire e, precisamente, che la *possibilità di riconoscere la presenza di un neoplasma durante la vita dipende interamente dalla possibilità di raggiungere la regione malata in un esame clinico completo.* Le statistiche ospitaliere di Bashford, basate su oltre 10.000 casi, raccolti colla maggior precisione possibile, indicano la necessità di confermare la diagnosi clinica coll' esame microscopico e dimostrano chiaramente, che il cancro non ha alcuna sintomatologia specifica; *gli errori dovuti alla sola diagnosi clinica, cioè, sono inevitabili.* Classificando tutti i casi raccolti, in accessibili, difficilmente accessibili (intermedi) ed inaccessibili ad un rigoroso esame somatico, si potè constatare, che del primo gruppo 91.1 % furono diagnosticati correttamente, del secondo 82 %, del terzo solo 62.2 %; il che equivale rispettivamente a 8,9 18,0 e 37,8 % di casi sfuggiti alla diagnosi; inoltre per ciascuna delle tre categorie vi furono 7,0 10,8 e 9,3 % di casi diagnosticati *erroneamente* per cancro.

Di fronte a tali risultati si è presentata naturalmente

la questione, quali correzioni dovrebbero essere fatte nelle statistiche nazionali, onde eliminare i casi erroneamente diagnosticati ed aggiungere quelli non riconosciuti ; ma il problema non ha trovato in verità che una soluzione sola: rîmpiantare il lavoro statistico su basi diverse da quelle tenute sin'ora, o per lo meno fare in modo, che accanto alle statistiche nazionali figurino quelle ospitaliere, compito precipuo dell'Instituto per le ricerche sul cancro. A questo proposito mi compiaccio ricordare che il Dott. Tatham del General Register Office di Londra, si è assunto di adottare un sistema di classificazione propostogli da Bashford stesso, per la statistica delle morti per cancro in Inghilterra e nel Paese di Galles.

È stato molte volte ripetuto, che il sarcoma è più proprio della età giovanile , in contrasto al carcinoma il quale colpisce di preferenza le persone di età avanzata : orbene i risultati delle indagini statistiche , nelle quali si tenne conto oltre che dei dati clinici , anche di quelli patologici ed istologici , hanno dimostrato , che ciò non corrisponde alla realtà dei fatti e che il sarcoma ed il carcinoma sono le manifestazioni in tessuti diversi , di un processo nella sua essenza identico.

L' aumento della mortalità per cancro

È stato pur sostenuto e si sostiene, che esiste un aumento progressivo della mortalità per cancro. In verità, prendendo in considerazione i dati delle statistiche nazionali dei diversi paesi nell'ultimo trentennio o quarantennio, si riscontra un notevole aumento , progrediente con gli anni ; così nella stessa Inghilterra , stando ai risultati del Public health Commitee of the London County Council dal 1865 al 1902, la mortalità per cancro sarebbe salita dal 0.42 al 0.99 per mille. A Parigi , secondo Bertillon , dal 1876 al 1905, dal 94 al 109 per 100 mila abitanti viventi ; anche in Italia la mortalità per tumori maligni, secondo

la Statistica Ufficiale delle Cause di Morte, sarebbe salita, di anno in anno, da 427 morti per ogni milione di abitanti nel 1887, a 616 nel 1906. Dalle ricerche di Bashford risulta però, che questo aumento della mortalità per cancro, se pur esiste, lo è in proporzioni minime. L'elevarsi assoluto delle cifre è innegabile, ma questo fatto va riferito alle migliorate condizioni dell'Igiene, le quali permettono ad un maggior numero d'individui, che non pel passato, di raggiungere quella che collo scienziato inglese possiamo chiamare età del cancro.

Una riprova di tale osservazione può essere data dalla grande diversità numerica che esiste nella frequenza delle neoformazioni maligne negli animali domestici ed in quelli viventi allo stato selvaggio; astrazion fatta dalla più facile osservazione dei primi, è certo che molti animali domestici, p. es. i cani, hanno, per ragioni evidenti di per sè, molta maggior probabilità di raggiungere un'età avanzata che non gli animali selvatici e feroci, i quali, come ha detto Bashford, ben difficilmente sopravvivono ai loro denti ed allo spegnersi delle funzioni genitali. Inoltre, come ha fatto osservare il De Bovis, (che ricordo con piacere di aver conosciuto a Londra) seguendo il sistema della classificazione dei casi di cancro in accessibili, intermedî ed inaccessibili, si riscontra che l'aumento vien dato quasi esclusivamente dalle ultime due categorie, mentre le cifre della prima sono rimaste per una serie di anni pressochè stazionarie; ciò equivale a dire che l'*aumento della mortalità per cancro è un fenomeno in gran parte apparente,* dovuto, oltre che alla diminuita mortalità di bambini e giovani per malattie infettive, al continuato miglioramento delle indagini statistiche in sè medesime, all'abitudine, via via prevalente, di far eseguire l'esame istologico di tumori asportati chirurgicamente anche se in pratica privata, al crescente controllo anatomo-patologico.

Il nuovo impulso dato alle ricerche statistiche ha condotta alla determinazione e conferma di altri dati, che possono essere qui brevemente accennati. Così, per quel che riguarda l'Inghilterra ed il Paese di Galles, è risultato negli ultimi 7 anni, sino al 1907, un maggior numero di morti per cancro tra gli uomini che non tra le donne; più precisamente le morti sommarono a 750 maschi ed a 594 femmine per milione d'individui. Questa tendenza maggiore nell'uomo che nella donna ad ammalare di cancro, la quale si verifica non solo in generale ma anche pei singoli organi, — eccezion fatta dell'apparato genitale — non dovrebbe essere riferita, secondo Bashford, solo a differenze costituzionali dipendenti dal sesso, ma a condizioni locali degli organi colpiti, fors'anche a diverse abitudini dei due sessi. Ciò starebbe in correlazione alla maggior frequenza nell'uomo, del cancro delle labbra, della lingua, dell'esofago; nella donna delle parti del tratto digerente inferiori allo stomaco.

Punti di predilezione

Una particolare considerazione merita il cancro della mammella frequentissimo nella donna; alla luce dei nuovi studi di patologia comparata, si dovrebbe ritenere che quest'organo presenti nella donna, come nella cagna e nel topo, una particolare tendenza, un punto di predilezione per lo sviluppo di neoformazioni maligne: un fatto consimile si è osservato nei Salmonidi, dei quali è nota la frequenza del cancro della tiroide.

Non è senza interesse in quest' ordine di idee, il ricordare che per es. nella mucca il cancro mammario è rarissimo e che nelle classi animali nelle quali esso si presenta di sovente, ripete con notevole costanza certi tipi istologici ed architettonici; così le forme scirrose, sono più proprie della donna e del ratto; uno stroma delicato, con straordinaria tendenza ad ectasie vasali ed emoraggie, si

osserva particolarmente nel topo; nel cane è frequentissima la formazione di noduli cartilaginei ed ossei.

Distribuzione geografica ed etnografica

Se è molto difficile il raccogliere dati statistici apprezzabili in una determinata nazione, sono enormi gli ostacoli, che s' incontrano nello stabilire quelli inerenti alla distribuzione geografica ed etnografica del cancro. In questo caso non si tratta più di costruire carte indicatrici, secondo un sistema che può anche essere stabilito, sino ad un certo punto, *ad libitum* di chi si occupa dell'argomento, ma occorre mettere a confronto statistiche compilate in vari paesi, con differenti criteri, da ricercatori diversi; non basta tenere conto, dell'età, sesso etc. degli affetti, della sede del cancro ma anche della posizione geografica e delle condizioni climatiche delle singole regioni, delle influenze di razza, degli usi e costumi delle diverse popolazioni. Quando si rifletta, che neppur in Europa esistono statistiche bene comparabili tra loro, che in alcuni paesi, all'infuori delle notizie fornite dall'ufficio centrale della statistica delle cause di morte, una ricerca precisa sulla distribuzione, frequenza, etc., del cancro, secondo criteri clinici, anatomo-patologici ed istologici, non è stata ancora iniziata, sarà facile persuadersi della non lieve gravità dell'assunto. Ancor più irto di difficoltà appare senz'altro il problema di estendere studi di tal genere a razze diverse, in continenti e regioni nelle quali manca, non solo un'organizzazione medica ed ospitaliera, ma sinanco un ufficio di stato civile e poco di preciso si conosce sul totale della popolazione. Se qualche cosa in questo senso si è potuto fare in Inghilterra, ciò è dovuto, oltre che al grande sviluppo coloniale del regno della Gran Bretagna, anche all'energia e pazienza di Bashford ed al valido aiuto del quale gli sono stati larghi i Ministeri degli Esteri, delle Indie e delle Colonie, per mezzo dei quali egli ha potuto ottenere, che all' Instituto da lui

diretto venga inviato dai diversi paesi dell' impero, tutto quel materiale che i medici delle colonie e degli ospedali indigeni siano in grado di raccogliere, accompagnandolo dal maggior numero possibile di notizie sulla sua provenienza.

Una simile raccolta certamente ancora insufficiente per minute deduzioni statistiche, ha permesso però di stabilire alcuni dati di non lieve importanza sulla distribuzione geografica ed etnologica, del cancro. Non posso, a questo proposito, tacere delle interessanti ricerche del De Bovis, il quale è stato condotto a ritenere, che la razza negra degli Stati Uniti, gl'Israeliti della Galizia e dell'Ungheria, siano meno colpiti dal cancro, delle razze indo-germaniche. D'altro lato le statistiche, prima ignorate, del Giappone, dimostrano che la mortalità pel cancro raggiunge colà cifre non inferiori a quelle verificate in Europa. Tocca però a Bashford e dopo di lui a Seligmann, il merito di avere fornito la prova, che il cancro non è punto una triste particolarità della razza bianca, ma che esso si riscontra pure tra popoli di colore, anche se viventi lontani dal contatto e dall'influenza, di popolazioni più o meno civili. Dall'indagini degli scienziati inglesi, è risultato ancora che il rapporto della mortalità per cancro del seno o dell'utero, rispetto ad altre affezioni cancerose, è all'incirca il medesimo negli Ospedali della Metropoli inglese, ed in quelli indigeni nell'India; le differenze quindi nell'attitudine ad ammalare di cancro tra inglesi ed indiani, se pur esistono, non sono certamente molto grandi.

Se le osservazioni etnologiche non ci apprendono ancor nulla di assoluto, esse confermano tuttavia la parte importante che tocca agli irritanti locali nella genesi del cancro. Così negli Ospedali indigeni dell' India, il cancro della regione boccale è nella donna 6 volte più comune che negli

ospedali inglesi, il che deve riferirsi all'abitudine delle indigene di masticare *betel*, tabacco *et similia*. Anche il cancro del pene è più frequente negli indigeni di molte regioni tropicali, che non nei maomettani abitanti gli stessi paesi, il che può essere riferito al fatto che quest' ultimi, praticando la circoncisione, sono meno soggetti ad infezioni sottoprepuziali croniche, le quali sembrano predisporre allo sviluppo di cancri. Da questo punto di vista è interessantissima l' osservazione riferita da Bashford di una forma di cancro della cute dell' addome, frequentissimo tra i montanari del Cascemir; essi usano portare alla cintola una specie di scaldino di terra, chiuso in un cestello, il che li espone a scottature e dermatiti croniche della cute dell' addome, ove poi si sviluppano con grande frequenza dei cancri. A Londra io ho potuto vedere, oltre a molti preparati di cancro provenienti dai più diversi paesi dell' Impero Britannico, anche quelli di questa particolare forma, alla quale si potrebbe ben dare il nome di epitelioma maligno ed infine uno degli incriminati cestelli, conservato da Bashford come una specie di curioso documento.

Distribuzione zoologica

Di pari passo colle ricerche sulla distribuzione etnologica dovrebbero andare quelle sulla distribuzione zoologica. Per quanto, anche in quest' ordine di studi, Bashford e Murray abbiano già molto fatto e siano giunti alla dimostrazione, che nessuna specie tra i vertebrati, ad eccezione dei rettili, sfugge al cancro, da essi riscontrato anche in pesci viventi nelle profondità dei mari, pure un ampio programma resta senza dubbio ai futuri ricercatori. Anche in questo caso l' Instituto deve contare sulla contribuzione di volonterosi, i quali non ne fanno parte diretta; tocca però all' Instituto stesso il procurare e facilitare la cooperazione dei laboratori di anatomia comparata, delle stazioni zoologiche, delle scuole di veterinaria, del personale dei

pubblici macelli, dei singoli veterinari, richiedendo l' invio di materiale o di animali affetti da tumori, distribuendo moduli, nei quali possano venire inscritti dati sull' età, sesso, specie degli animali affetti, sede del tumore, fornendo barattoli contenenti liquidi fissativi, nei quali il materiale possa essere convenientemente raccolto e sollecitamente inviato all' Instituto, il quale deve assumersi a sua volta di praticarne l' esame microscopico e di farne conoscere la diagnosi. Certo gli sforzi dell' Instituto dovrebbero essere eminentemente rivolti ad ottenere del materiale vivente, cioè non solo i tumori, ma gli animali stessi nei quali i tumori siano stati osservati; esso potrebbe così estendere le ricerche non solo in senso anatomico ed istologico, ma anche in senso biologico, tenendo conto del modo di sviluppo, della trapiantabilità, delle alterazioni dei diversi organi e via dicendo.

*B.*

## Le ricerche sperimentali ed il vantaggio dell' uso di piccoli animali.

Vantaggi pratici dell'uso di piccoli animali

Poichè ormai, per comune consenso, gli animali che meglio si prestano alle ricerche sperimentali sul cancro, sono i topi ed i ratti, l' Instituto dovrebbe, sull' esempio degli Instituti congeneri, provvedersene delle quantità necessarie. Occorrono a tale proposito alcune osservazioni: Che tra i topi, specialmente nelle femmine, si sviluppino spontaneamente tumori maligni, è ormai noto; che i tumori di questi piccoli animali siano comparabili alle neoformazioni umane e siano trapiantabili, è un fatto del quale a me sembra non si possa più dubitare; le ricerche di Hanau, Morau, Jensen, Borrel, Bashford, Michaelis, Ehrlich,

Apolant, Murray, Haaland, Flexner ed altri, delle quali dovrò riparlare, ne hanno dato una dimostrazione inconfutabile. Non si deve però credere, che le neoplasie dei topi e dei ratti siano le sole trapiantabili; forse non si può neppure asserire, con sicurezza, che esse lo siano più facilmente di quelle di altri animali. Bashford, Murray ed Haaland, ricordano di avere inoculato con successo, per tre generazioni, un carcinoma della mammella del cane ed i loro risultati, come i consimili di altri ricercatori, sarebbero certamente stati più notevoli se essi avessero potuto usare per l'esperienze, un gran numero di animali. Un primo e grande vantaggio dell'uso di piccoli animali, come i topi, per le ricerche sperimentali sul cancro, sta appunto nel poterne accumulare delle quantità veramente straordinarie. Quando s'inocula per la prima volta un tumore, le probabilità di attecchimento, come vedremo, sono sempre molto piccole, sì che talvolta è parso necessario eseguire il primo trapianto su oltre 200 animali. Si pensi all'immensa difficoltà di tentare una simile operazione su altrettanti cani od altrettanti cavalli. Inoltre l'esecuzione di un primo trapianto di tumore spontaneo non basta, giacchè non si è fatto, che iniziare una lunga serie d'inoculazioni successive, dirette a studiare di quanto possano essere accresciute la percentuale di attecchimento e la rapidità di sviluppo, quali saranno le eventuali variazioni, che il tumore e il suo sviluppo presenteranno nei successivi trapianti, le percentuali di guarigione spontanea etc.

Infatti se i trapianti successivi — e questo valga come dichiarazione generale non solo pei tumori dei topi, ma anche per quelli di altri animali — rappresentano, in certo qual modo, metastasi artificiali, non si fanno con questo e per quest' unico scopo, come da qualcuno è stato obbiettato; al contrario ormai si può dire che non si praticano

quasi neppur più per stabilire dei criterî generali sulla trapiantabilità dei tumori maligni. Se ciò ha rappresentato l'obbiettivo principale all'inizio delle ricerche sperimentali sul cancro, ciò era molto naturale trattandosi di stabilire una questione preliminare, una specie di pregiudiziale, senza l'accertamento della quale ogni speranza d'ulteriori studi sarebbe riuscita vana. Oggi giorno, risolto tale problema in senso positivo, nei grandi Instituti, non si trapiantano più tutti i tumori sporadici del topo, ma solo quelli pei quali la prova della trapiantabilità possa essere ancora fonte di particolari ammaestramenti. Così nel laboratorio di Bashford i comuni adenocarcinomi della mammella del topo non si propagano più: che attecchiscano è ormai accertato ed il continuare a trapiantarne dei nuovi non equivarrebbe, che ad aumentare la mole del lavoro già grande ed il corrispettivo numero di animali, con danno forse di altre, ormai, più interessanti sperienze; si propagano invece quei tumori spontanei, pei quali l'esperienza del trapianto abbia uno speciale interesse o non sia stata ancora tentata. Io ricordo di avere visto eseguire una tale operazione in un numero grandissimo di animali per un sarcoma melanotico, che per la prima volta venne riscontrato in un topo, durante la mia permanenza nell'Instituto di Bashford.

I trapianti vengono proseguiti per tumori che già hanno attecchito e che da tempo più o meno lungo vengono sistematicamente riinnestati, mirando con ciò non solo a proseguire nello studio delle questioni suaccennate e di molte altre delle quali verrò tenendo parola in seguito, ma a mettere altresì a disposizione degli studiosi un ricco materiale per altre svariatissime ricerche, che del problema generale del cancro fan parte. Ricorderò tra esse, prescindendo pure da quelle di carattere precipuamente istologico,

l' influenza che sui tumori esercitano particolari sostanze come il radio, l' effetto della legatura dei grossi vasi che irrorano i tumori, le variazioni dell' acido cloridrico nel contenuto stomacale di topi e ratti inoculati di cancro, il contenuto in gligogeno, grasso ed altre sostanze nelle neoformazioni del topo, il metabolismo gassoso di ratti inoculati con tumori trapiantabili, l' influenza della gravidanza sullo sviluppo dei tumori stessi, gli effetti del digiuno prolungato, le variazioni in peso degli organi del topo durante lo sviluppo dei tumori... tutte particolari questioni, per la cui risoluzione la patologia umana non ha potuto fornire che dati incerti o molto scarsi o negativi.

Si comprende come in questa guisa il numero degli animali richiesto per le sperienze sia andato, poco a poco, sempre più crescendo e sia divenuto sempre più palese il vantaggio dell' uso di animali di piccola taglia, facili ad essere custoditi, nutriti, inoculati, operati e via dicendo. Nè io ho accennato, nell' enumerazione dei varî quesiti, che le ricerche sperimentali sul cancro hanno posto innanzi, al problema verso la cui soluzione convergono oggi gli sforzi unanimi dei ricercatori, voglio dire quello dell' immunità pel cancro. Poichè tutto oggi ci autorizza a ritenere, che è di qua che dovrà scaturire, in un avvenire sia pure lontano, un metodo razionale di cura, così si è dovuto assodare, con quali mezzi si possa conferire l' immunità ai topi, se topi affetti da un tumore spontaneo o trapiantato siano suscettibili di una seconda inoculazione positiva, se nel siero di topi immunizzati compaiano anticorpi specifici, se il siero di topi in cui i tumori siano spontaneamente guariti abbia proprietà curative, se durante lo stabilirsi dell'immunità compaiano particolari alterazioni o di certi organi o di certi tessuti, quali siano gli effetti dell' inoculazione di materiale scaldato o macinato o raf-

freddato od esposto all'azione dei raggi X o del radio..., capitoli tutti di un solo problema, per ognuno dei quali però sono occorse ed occorreranno vere ecatombi di animali, calcolabili a migliaia. Ed è bene notare, che se dei diversi gruppi di ricerche enumerati, alcuni sono stati condotti a termine con ottimi risultati, gli altri, e sono la maggioranza, o hanno avuto soluzioni diverse e costituiscono ancora controversa materia o il loro studio è appena appena cominciato. Nè è da pensarsi, che le ricerche possano essere condotte su di un numero molto limitato di animali; le cause di errore e le obiezioni elevabili in esperienze simili sarebbero, in tal caso, così grandi, da rendere le sperienze stesse prive di ogni serio valore.

Per dare alcune cifre che servano a corroborare quanto sopra ho detto, ricorderò come Bashford già nel 1906 parlasse di 25 mila inoculazioni già fatte e come nell'Instituto di Londra esistessero ultimamente circa 20 mila animali, nella maggior parte topi, per rispondere alla necessità dei comuni trapianti ed all' esigenze di lavoro di soli 8 ricercatori.

Influenza dell'età sullo sviluppo d'innesti cancerigni

Il servirsi di topi e ratti per le sperienze sul cancro oltre ai vantaggi numerati, ha ancora una notevole importanza per due altre questioni: quella dell' influenza dell'età sullo sviluppo, risp. sull'attecchimento dei tumori trapiantabili e quella molto discussa del fattore " eredità " nella genesi del cancro.

Poichè, data la piccolezza dei topi, è facile tenerne un allevamento in laboratorio e poichè la durata media della loro vita è di circa 3 anni, è stato abbastanza facile il tenere conto, in diverse serie d'esperienze, dell'età degli animali adoperati; ne è risultato che *le variazioni dell'età possono influire grandemente sull'esito delle sperienze stesse.* Di fronte a questo fatto l'importanza di

usare animali di età nota, parve nell' Instituto di Londra così grande, che anche gli allevatori i quali forniscono al laboratorio topi e ratti in gran numero, vennero interessati a non recar più che animali, dei quali avessero notato l' epoca della nascita.

Al principio degli studi sperimentali sul cancro, poichè le neoformazioni maligne spontanee si presentano quasi esclusivamente in animali di età avanzata, parve giustificato e naturale il servirsi, per le riinoculazioni, di topi vecchi; venne però ben presto notato, che quest' ultimi erano i meno adatti allo scopo e che i trapianti davano percentuali positive molto più alte usando animali giovani. Bashford, il quale già da tempo aveva rivolta la propria attenzione a questo fatto, ne ha potuto dare lucidissima prova all' ultimo Congresso Internazionale di Medicina (Budapest, settembre 1909). Le sperienze a questo scopo, praticate durante la mia permanenza a Londra ed i cui risultati mi erano già noti sin dal Luglio u. s., consistettero essenzialmente nell' inoculazione di dosi uguali di tumori trapiantabili, in serie separate di topi giovani, adulti e vecchi. I risultati delle inoculazioni dimostrarono chiaramente una notevole diminuzione delle percentuali positive e dell' energia di sviluppo dai topi giovani agli adulti, con esiti nulli o quasi nei topi vecchi.

L' importanza di queste sperienze è molto più grande di quella che possa apparire a tutta prima; esse, infatti, non solo dimostrano la necessità di usare nelle ricerche sui trapianti animali giovani e di età nota, ma hanno altresì permesso di stabilire una chiara distinzione tra i due fenomeni: origine e sviluppo del cancro; poichè da un lato le neoformazioni maligne spontanee, sono più proprie di individui già vecchi e l' ulteriore sviluppo di cellule trapiantate riesce meglio e di preferenza in giovani animali,

è evidente che l'età avanzata, biologicamente la senescenza di dati organi, hanno intimi rapporti col primo principio del cancro, non sono però necessarie, anzi costituiscono un ostacolo al suo ulteriore accrescimento; in altri termini l'*etiologia e lo sviluppo delle neoformazioni maligne vanno speratamente considerati.* Il rapidissimo accrescersi e la grande malignità di cancri umani insorti in giovani individui, sono la miglior controprova dei risultati delle sperienze.

Le cosidette gabbie da cancro

La necessità ed importanza per un Instituto ben organizzato di tenere stretto conto dell'età degli animali e di possedere possibilmente un allevamento proprio, si sono palesate ancora in altre osservazioni di Bashford e Murray, e da essi comunicate alla Royal Society di Londra, appunto durante la mia permanenza in Inghilterra. Come è noto, si è ripetutamente parlato, specie in questi ultimi anni, delle cosidette " gabbie da cancro ". In diversi allevamenti di topi e ratti, cioè, si sarebbe osservata una frequenza insolita di tumori sporadici, quando i piccoli animali venivano tenuti in gabbiette o poco pulite od infestate da diversi parassiti; del fatto si sono valsi i fautori di dottrine etiologiche parassitarie del cancro, per sostenere che si tratta di vere endemìe cancerigne; Borrel ritiene che in questi casi si verifichino appunto più facilmente le condizioni pel trasporto dell'ignoto parassita, per mezzo di acari o di altri insetti. Bashford e Murray sono giunti però a dare la dimostrazione, che le alte percentualità di tumori spontanei, osservate in certe gabbie od in certi allevamenti, non stanno in rapporto con più o meno cattive condizioni di pulizia e d'igiene o colla presenza di eventuali parassiti, ma sono bensì da porsi in relazione, con ogni verosimiglianza, coll'età (dagli altri AA. non menzionata) degli animali tenuti nelle dette gabbie. La tabella I$^{a}$, che tolgo

dalla relazione di Bashford pel Congresso Internazionale di Veterinaria dell' Aia, ne è la miglior prova:

Tabella Iª

| Fornitori | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| Topi con tumore | 10 | 6 | 35 | 18 |
| Totale dei topi | 1302 | 1547 | 9698 | 11.842 |

In essa sono rappresentati colle lettere A. B. C. D. quattro fornitori di topi del laboratorio di Londra; sotto ciascuna lettera sono indicati rispettivamente il numero di animali con tumore inviati al laboratorio dal primo Gennaio 1906 al 21 Ottobre 1907 ed il totale dei topi, fra i quali i casi sono stati verificati.

La differenza tra i numeri dei topi con tumore di C. e D., in rapporto ai totali degli animali, è davvero molto alta ed impressionante, ma i topi dell'allevamento D. erano per la maggioranza topi molto giovani, quelli di C. per la maggior parte adulti o vecchi.

La tabella IIª, tolta dalla relazione di Bashford pel Congresso di Budapest, dimostra in modo ancor più evidente, il rapporto dell'età degli animali coll'insorgere spontaneo del cancro.

Tabella IIª

| Età | da 6 a 9 mesi | sino a 9 mesi | sino a 15 mesi | sino a 18 mesi | sino a 21 mesi |
|---|---|---|---|---|---|
| Tot. dei topi | 135 | 110 | 94 | 21 | 6 |
| Cancri | 3 | 4 | 7 | 3 | 2 |
| Percentuali | 2,2 | 3,5 | 7,4 | 14,2 | 33,3 |

Essa venne costruita in base ai dati ottenuti dall' allevamento di topi del Laboratorio di Londra.

Ricerche sperimentali riguardanti il valore del fattore *eredità* nella genesi del cancro

L' incrocio di topi affetti spontaneamente da cancro ed operati dei loro tumori, con topi normali, ha permesso all' Instituto di Londra, d' iniziare studi sperimentali sulla discussa influenza dell'eredità, nella genesi delle neoformazioni maligne. È inutile aggiungere che ricerche di tal genere non possono essere impiantate, che in laboratori aventi un' organizzazione perfetta; in questo caso infatti non basta più conoscere l'età degli animali, ma è necessario tenere stretto conto del numero delle singole generazioni, delle date di nascita e morte dei singoli gruppi di individui, delle cause di morte, del reperto microscopico dei tumori asportati, dei risultati delle autopsie, del totale degli animali costituenti queste specie di grandi famiglie di topi, originantisi tutte da uno o pochi ceppi. In questa guisa, però, si giunge alla costruzione di alberi genealogici privi di qualsiasi lacuna e fonte quindi d'importantissime deduzioni. Gli scienziati del laboratorio di Londra non ritengono come definitivi i risultati sin' ora ottenuti i quali sembrano ad ogni modo star contro ogni ipotesi d' influenze ereditarie nella genesi del cancro, sia nel senso di una predisposizione congenita allo viluppo spontaneo delle neoplasìe, sia in quello di un' influenza favorevole all' attecchimento di tumori trapiantabili.

Il fatto ha il suo riscontro nei dati tratti da Bashford dall'analisi di 2232 casi clinici e da lui comunicati alla Royal Society of Medicin nel Gennaio u. s.; essi tenderebbero a comprovare, che anche nell' uomo l' eredità ha, nell'origine del cancro, una parte affatto negativa.

## C.

## Linee principali di un piano d' organizzazione.

Sistemi di registrazione — Collezioni di preparati

Affinchè il frutto delle varie sperienze e gruppi d'esperienze, non vada in gran parte perduto, nei maggiori Instituti per le ricerche sul cancro, si è creduto di adottare speciali sistemi di registrazione e di rappresentazioni grafiche dei quali, senza entrare in minute particolarità tecniche, convien qui tenere brevemente parola.

Anzitutto ogni nuovo tumore spontaneo, che venga a far parte della collezione del laboratorio, deve ricevere un numero progressivo. In secondo luogo, quando ciò sia appena possibile, deve essere asportato chirurgicamente, previa narcosi eterea; questa, non solo è benissimo sopportata dai piccoli animali, ma dà maggiori garanzie di asetticità e di riuscita, che non l' operare su topi svegli, difficili a fissarsi ad appositi tavolini chirurgici. Asportato il tumore, esso va diviso, con tagli condotti pel suo maggior diametro, in almeno tre grosse sezioni; la prima, raccolta in apposita scatola di vetro sterilizzata, va conservata in ghiacciaia per le eventuali operazioni di trapianto; la seconda, fissata p. es. in liquido di Zenker, viene destinata ad ulteriore opportuno trattamento e successive sezioni seriali; della terza, dopo rapida fissazione in formalina pura (30-45 minuti) e consecutivo lavaggio in acqua corrente (un' ora), si fan tagli col microtomo a congelazione, onde avere subito un concetto della natura del tumore asportato; così al massimo in due ore, si può già conoscere la diagnosi della neoformazione e sapere se convenga praticarne il trapianto. In questo caso si riprende la parte di tumore conservata in ghiacciaia e mediante il cosidetto sistema dell' ago-ca-

nula s' inoculano un numero sempre piuttosto grande di topi, i quali vengono a costituire la prima generazione; supposto che il tumore spontaneo abbia ricevuto il N. 32, i tumori che si svilupperanno dalla prima e poi dalle successive serie d'inoculazioni, vengono indicati colle frazioni $\frac{32}{1\ A.}, \frac{32}{1\ B.}, \frac{32}{1\ C.} \ldots \frac{32}{2.\ A.}, \frac{32}{2.\ B} \ldots$ nelle quali il denominatore rappresenta la neoformazione stipite; la cifra del numeratore, la generazione; la lettera, la serie. Gli animali della prima generazione e consecutivamente quelli delle successive, vengono affidati ad un inserviente che li contraddistingue dal colore del mantello, dal sesso, mediante piccoli segni, ecc. e li riesamina poi, uno per uno, ad intervalli regolari di tempo, inscrivendo in un registro, di fianco ad ogni rispettivo numero, delle figure diagrammatiche rappresentanti in piano ed in grandezza naturale i tumori nelle fasi successive del loro sviluppo. È quasi inutile soggiungere, che ogni tumore stipite ha un registro, che ad ogni generazione viene incominciata una nuova pagina, che in essa vengono notati accuratamente la data dell' inoculazione, il totale degli animali usati, il numero dei morti e poi nei rispettivi diagrammi i punti di ulcerazione. In questa guisa il ricercatore può sempre, ed in modo rapido, conoscere la percentuale degli esiti positivi, la maggiore o minore rapidità di sviluppo, l' epoca nella quale uno o più tumori hanno presentato periodi di stazionarietà od hanno cominciato eventualmente a regredire, in quali punti si sia iniziato il processo di riassorbimento, il tempo impiegato per la totale scomparsa, il momento opportuno per eseguire ulteriori trapianti.

I diagrammi ricopiati, riordinati, rimpiccioliti secondo una certa scala, possono venire pubblicati, con vantaggio

dell'autore, il quale si risparmia lunghi protocolli e descrizioni, per la loro stessa natura, soggette ad essere poco precisi o determinazioni, estremamente subbiettive, di grandezza rispetto ad oggetti o cose note, con grandissimo profitto dei lettori, i quali possono avere sott'occhio tutto l'andamento di serie d' inoculazioni o d' operazioni diverse. Il metodo vien seguito, non solo per le serie di trapianti successivi, ma per qualunque altro genere d' esperienze e va naturalmente completato coi dati di pesature sistematiche. I totali degli esiti positivi, le rappresentazioni schematiche delle grandezze successive raggiunte dai singoli tumori, i risultati delle pesature, servono poi alla costruzione di grafiche, l' interpretazione obbiettiva delle quali può essere fonte dei più utili ammestramenti.

Come viene affidato ad uno o più inservienti il compito di registrare le successive variazioni di sviluppo dei tumori, così deve essere adibito un preparatore a tutta la serie dei diversi trattamenti, che i tumori o parti di essi, raccolti in opportuni fissanti, devono subire per poter essere studiati in forma di preparati microscopici. Infatti, in un laboratorio seriamente organizzato, non è soltanto dei tumori spontanei che viene conservata e poi tagliata in serie una larga sezione condotta pel maggior diametro della neoformazione stessa, ma di tutti i tumori che via via si trapiantano. Naturalmente dai singoli pezzi non si allestiscono che alcuni preparati; ciò che rimane, opportunamente contradistinto e catalogato, deve essere conservato per trarne all' occorrenza nuovi preparati. A ciò devesi aggiungere, che gli animali, casualmente morti, vengono, previa autopsia, conservati " *in toto* " in formalina.

Un laboratorio organizzato su tali basi viene a possedere, sotto forma di registrazioni sistematiche, di raccolte di preparati, di pezzi ecc., i documenti — si passi la pa-

rola — comprovanti la storia precisa di ogni singolo tumore-stipite, storia che, ad ogni occasione, può essere sempre riveduta e riseguita in tutti i suoi più minuti particolari.

Obbiettivi principali di un Instituto per le ricerche sul cancro

Riassumendo un Instituto moderno per le ricerche sul cancro dovrebbe proporsi i seguenti obbiettivi:

1. Funzionare da ufficio centrale per la raccolta dei dati statistici, distribuendo appositi formulari agli ospedali, procurandosi tutte quelle pubblicazioni e notizie inerenti a statistiche fatte in altri paesi, cooperando alla diagnosi istologica dei tumori.

2. Organizzare la raccolta dei dati riferentisi alla distribuzione etnografica del cancro.

3. Cercare di raccogliere quanto più materiale possibile riguardante la distribuzione zoologica dei tumori, assumendosi di operare e curare animali affetti da neoformazioni maligne, di stabilire la diagnosi di quei tumori, che da medici o veterinari vengano inviati all' Instituto.

4. Tenersi un allevamento proprio di topi e ratti onde disporre di opportuno materiale per tutti quegli esperimenti nei quali sia necessario sapere, con precisione, l'età degli animali, l' eventuale parentela con progenitori affetti o no da cancro. Avvezzare d' altro lato, i fornitori privati a recare solo animali, dei quali si conosca l' epoca della nascita.

5. Eseguire serie di trapianti sistematici, col duplice scopo di raccogliere tutti i dati che dai trapianti stessi possano risultare e di avere sempre modo di fornire al personale scientifico tutto quel materiale, risp. tutti quegli animali cancerosi, che le ricerche istologiche, istopatologiche, d' immunità, di chimica fisiologica etc. richiedano.

6. Avere cura che di tutte le ricerche fatte nell' Instituto, rimangano traccie, sotto forma di collezioni bene ordinate di preparati, di pezzi, di ricordi grafici, onde

potere ricostruire in ogni evenienza la storia di un determinato tumore.

7. Disporre di un certo numero di animali diversi, come conigli, cani, cavalli etc. sia per lo studio biologico di tumori proprî di queste diverse specie, sia per varie ricerche supplementari.

8. Attendere all' edizione di resoconti annuali o biennali, degli studi fatti nell' Instituto.

Per l'esecuzione pratica di un simile programma si richiedono: — 1. Un personale scientifico. — 2. Un personale sussidiario. — 3. Un ambiente adatto. — 4. Un arredamento scientifico. — 5. Un capitale od il suo equivalente reddito.

Il personale scientifico

Il personale scientifico dovrebbe essere composto di un Direttore e di due o tre Assistenti. Al direttore spetta l'elaborazione del programma delle ricerche, il loro indirizzo ed il loro controllo, in modo che esse sieno rivolte successivamente a determinati problemi e non risultino un' accozzaglia di dati male o punto collegabili fra loro. Sono ancora compito del direttore, la sorveglianza dell' Instituto, la divisione delle mansioni tra il personale sussidiario, la raccolta e disamina dei dati statistici ed etnografici, la ricerca ed il mantenimento della cooperazione volontaria di altri Instituti o di privati ricercatori, i tentativi terapeutici.

Un primo assistente dovrebbe essere specialmente occupato della distribuzione zoologica e di tutto quanto si riferisce allo studio istologico e biologico dei tumori; inoltre dovrebbe sorvegliare l' allevamento di topi del laboratorio, eseguire le asportazioni chirurgiche dei tumori sporadici, seguire gli esiti delle operazioni, tentare l'eventuale produzione sperimentale di tumori.

Un secondo assistente dovrebbe attendere eminentemente alle ricerche, che si riferiscono al problema dell'immunità: riinoculazione di animali positivi, inoculazione di materiale trattato in varia maniera, immunizzazione con metodi diversi, stabilire se esistano alterazioni apprezzabili del sangue o dei tessuti negli animali sperimentalmente immunizzati, come e quando queste alterazioni si stabiliscano e via dicendo.

Il terzo assistente dovrebbe essere particolarmente versato nelle ricerche di chimica fisiologica, indispensabile ausilio degli studi isto-

acinoso si sarebbe trasformato in un cancro ad epitelio piano; secondo Murray non si tratterebbe di trasformazione, ma il tumore era probabilmente, sin da prima, una neoplasia a parenchima polimorfo; " il parlare di meta- " plasia od anaplasia a un tale proposito, dice l'A., sembra " improprio... noi preferiamo, l'espressione " *forme di svi-* " *luppo* " per quelle variazioni istologiche, che conside- " riamo come l'indice di intimi rapporti tra l'apparato " mammario e la cute dal quale esso si sviluppa ".

Variazioni del tipo architettonico

Questa questione delle forme di sviluppo, merita una breve ma particolare trattazione: che i diversi carcinomi della mammella del topo presentino varî tipi strutturali i quali, come ho sopra ricordato, vanno dall'adenoma semplice al carcinoma solido, è ammesso unanimamente dai diversi ricercatori; essi sono anche d'accordo nel ritenere, che durante le operazioni di trapianto, mentre un certo numero di tumori conserva, con grande costanza, il tipo fondamentale primitivo, altri presentino delle variazioni, per le quali, istologicamente, ora si avvicinano di più ad un tipo, ora ad un altro, ora sono più evidentemente adenomatosi, ora più marcatamente alveolari. Già nel 1905 Bashford, Murray e Cramer avevano scritto: " nel loro " aspetto istologico i tumori presentano così notevoli va- " riazioni, che se le neoplasie delle singole serie di tra- " pianti rappresentassero dei tumori spontanei, verrebbero " dagli anatomo-patologi, da un punto di vista oncologico, " considerati come tumori diversi ". Nella ricordata monografia Apolant (1906) giungeva invece alla conclusione, che i tumori della mammella del topo formano un solo gruppo, non solo dal punto di vista genetico, ma anche da quello strutturale; i tumori a rapido sviluppo assumerebbero forma papillare, quelli che crescono lentamente forma alveolare; secondo l'A. tra malignità, risp. rapidità di sviluppo ed

aspetto morfologico, esisterebbe un rapporto esprimibile in questi termini : il tipo architettonico di una neoformazione maligna non è che una funzione dell' energia di sviluppo del tumore stesso. In un lavoro successivo Apolant ha confermato questo modo di vedere. In seguito all' esame di 30 tumori, sviluppatisi in topi parzialmente immunizzati, trovò che il tipo prima schiettamente alveolare, si era in gran parte trasformato in adenomatoso e ne concluse, che : allorquando il precedente trattamento (inoculazioni di sangue) a scopo immunizzante, non vale ad impedire lo sviluppo di un tumore, manifesta su di esso la sua influenza, nel senso di una trasformazione della neoplasia da un tipo istologico maligno, in uno relativamente benigno.

A questo modo d' interpretare le variazioni morfologiche dei tumori, si è opposto ripetutamente Murray, sia perchè dalle ricerche dell' Imperial Cancer Fund non risulta in modo alcuno questo rapporto tra forma e malignità, sia perchè le osservazioni della patologia umana sono perfettamente contrarie al modo di vedere di Apolant : l'anatomia patologica, infatti, può facilmente insegnare, che il tipo architettonico non può essere assunto come indice di una maggiore o minore malignità : vi sono adenomi altrettanto destruenti ed altrettanto maligni quanto i carcinomi solidi. Infine Murray ha ripetuto, trovandomi io a Londra, su larga scala, le stesse sperienze di Apolant ed è giunto a risultati perfettamente contrarî ; se un rapporto esiste tra tipo istologico e malignità, è precisamente l' opposto di quello indicato da Apolant. La conclusione dell' A. merita invero pel suo carattere generale, di essere qui riportata : " I risultati degli studi istologici di numerosi tumori " stipiti, nel decorso del loro sviluppo, in animali sia nor- " mali sia resistenti, permettono di concludere, che alle " cellule dei tumori maligni spetta l' intima proprietà di

" andare soggette a variazioni cicliche della loro differen-
" ziazione istologica; questa proprietà varia da tumore a
" tumore ed ha il suo parallelo nelle oscillazioni cicliche
" dell' energia di sviluppo „ (Vedi cap. III°).

Tumori della ghiandola mammaria del topo di tipo insolito

Tra i tumori della ghiandola mammaria del topo sono estremamente interessanti quelli, che pei loro caratteri strutturali, se ne allontanano più o meno grandemente. Ricorderò tra essi:

*a)* L' angioma od angiosarcoma. Osservato a Londra nella regione inguinale sinistra di un topo adulto, era costituito in gran parte da una cisti contenente coaguli di sangue e sangue fluido; istologicamente da spazî irregolari riempiti di sangue e tappezzati da elementi simili a cellule epiteliali. Il tumore sembrava originarsi dall' endotelio dei vasi sanguigni della regione. Nel polmone destro venne trovato un nodulo dimostratosi al microscopio per un adenoma del polmone. Il trapianto d' entrambi i tumori riuscì negativo.

*b)* Il condro-osteosarcoma della mammella. Venne pure osservato a Londra; misurava circa 1,5 cm. nel suo maggior diametro; asportato chirurgicamente venne diviso in due parti, una destinata a tentativi di trapianto i quali riuscirono negativi, l' altra all' esame microscopico il quale dimostrò trattarsi di un sarcoma a cellule fusate; alla sua superficie si osservavano parecchi acini di ghiandola mammaria normale; i fasci di cellule fusate, costituenti il tumore, passavano diffusamente in essa ed acini furono trovati nel tumore, a considerevole distanza dai resti riconoscibili di ghiandola mammaria. Per due mesi non vi fu nel topo operato alcun segno di recidiva; però, in capo al terzo mese dopo l' operazione, un nodulo riapparve nella cicatrice ed in brevissimo tempo raggiunse una così notevole grandezza, cha in quinta settimana l' animale dovette essere sacrificato; il tumore recidivato era più grosso di quello primitivo, infiltrava i muscoli prossimiori ed attraverso la parete addominale si era spinto nel cavo peritoneale in forma di masse lobulate. La neoplasia aveva conservato il suo tipo istologico di sarcoma fuso-cellulare, ma vi si notavano inoltre isole di cartilagine ialina e di tessuto osteoide. Questa volta l' esito del trapianto fu positivo.

*c)* Il cancro a cellule piane della regione del collo. Il tumore fu trovato pure nel laboratorio di Bashford; era ulcerato ed aveva

la struttura di un carcinoma ad epitelio piano; le singole cellule erano unite da fili o ponti come si osserva nell'epitelio dello strato di Malpighi. Una ghiandola linfatica asportata col tumore dimostrò un'infiltrazione a piccoli noduli.

*d)* Il cancro epiteliale della regione ascellare. Osservato anch'esso a Londra nell'ascella destra di un topo, misurava 2 cm. nel suo maggiore diametro, 1,5 cm. trasversalmente ed 1 cm. in ispessore. L'osservazione microscopica potè dimostrare la sua origine dalla cute. La struttura era in gran parte alveolare, però nelle porzioni centrali aveva aspetto adenomatoso. A questo tumore Murray ha dedicato una particolare memoria.

*e)* Epitelioma del capezzolo. Venne riscontrato nella regione ascellare sinistra di un topo nel quale era già stato asportato tre mesi prima un adeno-carcinoma del lato destro della vulva. Il secondo tumore si era originato dalla cute e non poteva essere, per la chiara struttura di epitelioma, ritenuto una metastasi del tumore precedentemente asportato.

Neoformazioni del topo non appartenenti alla ghiandola mammaria

Oltre ai tumori della ghiandola mammaria vennero osservati in diversi instituti neoplasie di altri organi e tessuti del topo; io non posso addentrarmi qui nella loro descrizione istologica senza uscire dai limiti imposti ad una relazione generale; mi sembra opportuno però l'enumerarne almeno le forme principali:

1. *Adenomi dell' intestino tenue.* — Uno venne descritto da Bashford, Murray e Cramer; un secondo da Twort.

2. *Il cancro ad epitelio piano dello stomaco.* — Ne venne osservato un caso a Londra in un vecchio topo (maschio); occupava la grande curvatura e sembrava derivare dall'epitelio piano stratificato della mucosa del cardias. Aveva dato luogo a fenomeni d'infiltrazione e si era ulcerato.

3. *L' adenoma del fegato.* — Fu trovato nel laboratorio di Bashford in un topo morto pochi giorni dopo l'estirpazione di un grosso carcinoma mammario. Il tumoro riscontrato nel fegato possedeva una struttura affatto simile a quella dell'organo normale; il tessuto epatico prossimiore si mostrava compresso e in parte distrutto. La scarsità delle mitosi fece mettere in dubbio la sua malignità.

4. *Il sarcoma a cellule fusate.* — Fu trovato da Jensen in un topo inglese favoritogli da Bashford. Il tumore era intra-addominale e circondava il rene destro senza infiltrarlo.

5. *Adenomi dei polmoni.* — Un tumore di questo genere venne per la prima volta descritto da Livingood; Borrel ed Haaland ne riscontrarono cinque casi in topi già affetti da carcinomi della mammella; Tyzzer ne ha descritto 12 casi trovati in vecchi topi da lui esaminati; solo una metà dei casi dell'A. presentavano tumori in altre regioni del corpo. Altri ne furono riscontrati a Londra, due volte in animali che non presentavano altre neoplasie. In tutti i casi la struttura era uniforme a cellule grandi, cubiche, o cilindriche; dalla descrizione che ne danno gli A.A., si può ritenere, che si tratta di adenomi originatisi dall'epitelio degli alveoli polmonari. In generale in nessun caso venne riscontrato un vero carattere infiltrativo, però Tyzzer ha descritto un invasione, in forma di papille, dei piccoli bronchi.

6. *Adenomi sebacei.* — Murray ha riferito intorno ad alcuni piccoli adenomi delle ghiandole sebacee riscontrati in 3 vecchi topi, affetti già da carcinoma della mammella. Un tumore simile venne osservato da Tyzzer, che potè trapiantarlo con successo, mentre nell'Instituto di Londra i tentativi d'inoculazione rimasero negativi.

7. *Linfomi maligni o linfoadenomi.* — La prima osservazione di questo genere fu fatta da Haaland nel laboratorio di Borrel, sotto forma di una iperplasia generale di tutto il tessuto linfoide; 5 dei 6 casi osservati da Haaland vennero riscontrati nel decorso di due anni in topi tenuti nella stessa gabbia. I tentativi di trapianto riuscirono negativi. Tyzzer (1907) ne descrisse un caso, nel quale un solo ganglio dell'inguine destro era interessato dal processo; anch'egli non riuscì a trapiantare il tumore. Quattro casi furono osservati a Londra. Due si presentarono nella forma disseminata universale descritta da Haaland; nel secondo di essi erano interessati anche la milza ed il fegato. Dei due casi a forma localizzata, il primo si presentò sotto forma di un nodulo, di circa 1 cm. di diametro, nel fianco sinistro; il nodulo venne estirpato e la ferita guarì rapidamente, ma un secondo nodulo apparve nell'ascella sinistra; esso venne pure estirpato; 15 giorni dopo il topo dovette essere ucciso ed all'autopsia vennero trovate nel lato destro del torace 2 masse, una delle quali per la posizione e forma poteva essere ritenuta un ganglio linfatico mediastinico ingrossato; la seconda aveva sostituito completamente

il lobo polmonare superiore destro. Il secondo caso di linfo-adenoma localizzato venne osservato in un topo già affetto da carcinoma emorragico della ghiandola mammaria ascellare sinistra; esso riempiva l'intera porzione superiore del torace sinistro; nel tumore venivano a perdersi l'arteria e la vena polmonare dello stesso lato; il resto del tessuto polmonare era completamente distrutto; il tumore si era esteso anche a destra lungo le vie linfatiche peribronchiali.

Tutti i tumori sopraccennati sono costituiti istologicamente da gruppi di cellule rotondeggianti o poligonali, fittamente addossate le une alle altre e provviste di nuclei piuttosto grandi (simili a leucociti mononucleati od a grossi linfociti). Tutti i tentativi di trapiantare questi tumori sono sempre riusciti vani.

8. *Condromi ed Osteo-condrosarcomi* (non mammari). — Un condroma intra-addominale, aderente in un sol punto al mesenterio, venne osservato e studiato da Ehrlich; inoculato sottocutaneamente ed intraperitonealmente dimostrò sin da principio, al contrario di quanto succede d'ordinario, un grande potere d'attecchimento con circa il 90-100 $^0/_0$ di risultati positivi; nell'addome si formarono corpi liberi ed una volta un nodulo nel fegato. Ehrlich ritiene, che il condroma da lui descritto sia un teratoide, il che spiegherebbe, secondo l'A., lo straordinario potere di attecchimento.

Un osteo-condrosarcoma venne osservato da Haaland in corrispondenza della colonna vertebrale, dai cui archi e corpi si era originato; il tumore aveva invaso poi il canale vertebrale, comprimendo i filamenti nervosi della coda equina; esso consisteva fondamentalmente di cellule fusate con noduli di cartilagine ialina; in alcuni punti si era andata formando una sostanza intercellulare in parte ialina, in parte fibrillare; in altri punti si osservavano noduli ossei.

9. *Il sarcoma melanotico.* — Osservato a Londra, nel Marzo di quest'anno, nell'arto inferiore destro di un topo dal mantello nero. I tentativi di trapianto sono rimasti negativi.

## *B.*

## Neoformazioni del ratto e di altri vertebrati.

Se le neoformazioni degli animali meglio studiate e conosciute sono quelle del topo non è a dire che siano state trascurate quelle di altri animali; nel ratto, per es., sono stati notati diversi tumori dei quali conviene tenere brevemente parola.

Neoformazioni del ratto

Già sin dal 1889 Hanau aveva descritto i caratteri strutturali di un carcinoma a cellule piane della vulva di un ratto; i trapianti di questo tumore, da lui felicemente tentati, da ratto a ratto, indicarono fin d'allora la via da seguirsi nelle ricerche sperimentali sul cancro. Successivamente, specie in questi ultimi anni, furono osservati nel ratto altri tumori i quali però, contrariamente a quanto succede nel topo, sono per la maggior parte sarcomi; fatto questo di una non trascurabile importanza e che potrebbe essere ritenuto, come indice di una particolare tendenza, presente nel ratto, allo sviluppo di tumori di origine connettiva.

Oltre al noto epitelioma di Hanau devesi tuttavia ricordare che un *carcinoma sarcomatodes* fu descritto da Flexner e Jobling [1]) i quali lo ritennero un tipo particolare di tumore misto. C. Lewin, nell'Instituto di Berlino, ha osservato un adenoma-carcinoma il quale però ha dato luogo, dopo poche generazioni, allo sviluppo di un sarcoma; per quanto risulta dalla letteratura, esso viene ancora trapiantato come tale.

Un sarcoma fuso cellulare venne descritto da Jensen; di questo tumore, ormai conosciuto come sarcoma dei ratti di Jensen, mi servii appunto per i miei trapianti intracerebrali; mi riserbo quindi di

---

[1]) Il *carcinoma sarcomatodes* di Flexner si trapianta già da tempo nell' Istituto di Bashford come un ordinario carcinoma con tessuto di sostegno molto ricco in cellule connettive ma non d' aspetto sarcomatoso.

darne una particolare descrizione nella memoria che tratterà di tali sperienze.

Nell'Instituto di Ehrlich sono stati osservati sino al 1908, 24 tumori spontanei nel ratto; più precisamente: 1 Fibro-lipoma, 2 Fibromi, 3 Adeno-fibromi, 5 tumori misti del tipo Flexner e 13 Sarcomi. Quest' ultimi si presentano, a dire di Apolant, secondo due diverse forme: la prima, più comune, di sarcoma fuso-cellulare; la seconda, di sarcoma a cellule rotonde con struttura linfoadenoide. Quest' ultimo tipo però non è ordinariamente puro, ma misto per la presenza di zone costituite da elementi distintamente fusati, i quali nelle successive generazioni possono prendere anche il sopravvento, dando luogo nuovamente alla prima forma; secondo Apolant può succedere anche un processo opposto; egli ricorda infatti un sarcoma i cui elementi, da trapianto a trapianto, andarono perdendo il loro carattere fuso-cellulare producendo tumori a struttura più o meno spiccatamente linfoadenoide.

Neoformazioni di altri vertebrati

Per quel che riguarda le neoformazioni maligne osservate in altri animali e descritte da vari autori, parmi opportuno, al fine di evitare una lunga e forse qui inutile enumerazione, rimandare al I. Scient. Report dell' Imp. Cancer Res. Fund (Londra 1904), nonchè al lavoro di Murray — The Zoological Distribution of Cancer — (Londra 1908) nel quale è accuratamente notata anche la letteratura dell'argomento.

Il sarcoma delle lepri di Dungern e Coca

Di due soli tumori dei vertebrati convien qui far cenno; del Sarcoma delle lepri, recentemente descritto Dungern e Coca (Zeitschr f. Immunitätsforschung Bd. II p. 391) e del cosidetto Linfosarcoma di Sticker.

Dungern e Coca, dell'Instituto per le ricerche sul cancro di Heidelberg, hanno potuto avere alcuni esemplari di un interessante tumore, il quale sembra essere endemico tra le lepri di certe regioni; esso è in generale localizzato alla base dell'orecchio od in vicinanza dell'occhio ed è costituito do uno stroma molto abbondante e da elementi di forma varia, talvolta allungata, mono o polinucleati, il cui proto-

patologici e d'immunità; qui si comprendono il peso scrupoloso di organi durante lo sviluppo dei tumori, l'esame chimico degli organi medesimi, del sangue, del succo di tumori, ecc.

I tre assistenti od almeno i primi due potrebbero eventualmente, come si usa nel laboratorio di Bashford, cambiarsi nelle loro mansioni, quando gruppi di ricerche siano, più o meno completamente, esauriti. Tutti bene inteso, il direttore fra essi, dovrebbero essere perfettamente cogniti della tecnica istologica e tutti dovrebbero eventualmente recare il loro contributo al mantenimento del materiale, prestandosi per l'esecuzione dei trapianti successivi.

Il personale sussidiario

Il personale sussidiario dovrebbe essere composto di un segretario, di 2 a 3 preparatori, d'un certo numero d'inservienti. Al segretario incombe l'obbligo di aiutare il Direttore dell'Instituto nel disbrigo della corrispondenza, nella distribuzione dei moduli per la raccolta dei dati statistici ed etnografici, nella loro classificazione, etc. Ai preparatori spetta il disegno dei diagrammi, l'allestimento dei preparati, la conservazione di tutto il materiale di studio per ricerche istologiche. Agli inservienti tocca il tenere ordinati e puliti gli animali d'esperienza, l'aiutare gli studiosi nell'esecuzione, sia di atti operativi, sia dei comuni trapianti, incombenza che negli instituti come quello di Londra ove, come già dissi, gli animali sommano a circa 20.000, rappresenta una non lieve fatica giornaliera.

L'ambiente

Le ricerche sul cancro richiedono un numero di locali relativamente molto ristretto; essi possono essere ridotti ai seguenti principali: 1. Una stanza per il direttore. — 2. Una piccola stanza per le operazioni e pei trapianti. — 3. Un ambiente adatto per ricerche di chimica fisiologica. — 4. Uno o due locali per le ricerche istologiche. — 5. Altri tre locali, due per i topi e ratti sani e per l'allevamento proprio del laboratorio, un terzo più grande per gli animali inoculati. È inutile aggiungere, che in questi ambienti la temperatura deve essere mantenuta piuttosto alta e di una certa costanza essendo i piccoli animali sensibilissimi al freddo. — 6. Alcune stallette all'uopo costruite per animali più grossi. — 7. Alcuni piccoli locali sussidiari per gli apparati fotografici, le bilancie, ecc.

Dei vari metodi atti a tenere in cattività i topi, sembrami superiore ad ogni altro quello adottato dall'Instituto Imperiale di Londra, consistente nel porli in cassettine di legno, 50 × 25 cm. circa, con fondo di lamiera ed un coperchio di tela metallica attraversato da due liste di legno. Le singole cassette possono contenere da 10 a 20

topi ed anche più e vengono collocate in serie di scaffali, una sopra all'altra, le due liste di legno, che attraversano il coperchio, permettendo un sufficiente passaggio d'aria tra l' una e l' altra. I vantaggi di questo metodo sono evidenti: piccolo costo del materiale, facile ripulitura delle cassette, poca fragilità, possibilità di raccogliere in un locale di cubatura relativamente piccola, parecchie migliaia di topi.

Lo strumentario

Si richiedono, l'ordinario strumentario per le ricerche istologiche, gli apparecchi di uso comune per ricerche sull'immunità; un piccolo armamentario chirurgico, gli apparecchi principali per studi di chimica fisiologica. Quali apparecchi speciali, siringhe in vetro graduate, aghi-canule, macinini per triturare i tumori.

Il capitale

È molto difficile il dare un'idea delle spese che le ricerche sperimentali sul cancro possono richiedere; per citare qualche dato, ricorderò che l' Instituto di Londra ha un capitale proprio, frutto di donazioni, di oltre 3 milioni di lire italiane, le cui rendite non sono state nell'ultimo anno, sufficienti a coprire le spese. Anche in limiti più ristretti, un'Instituto il quale si proponesse di contribuire seriamente alla risoluzione del problema del cancro, dovrebbe disporre al suo inizio di un capitale o dell'equivalente reddito, di non meno 1 a 2 milioni.

L' ospedale pei cancerosi

S'intende, che in questo grossolano piano, non si è tenuto conto dell'eventualità, che al laboratorio destinato alle ricerche scientifiche si voglia annettere anche un padiglione per il ricovero dei cancerosi. Pur convenendo, che un ospedale per i cancerosi potrebbe presentarsi come il luogo più adatto per tentativi di cura, oggi le ricerche non sono arrivate a tal punto da permettere, che ciò venga fatto con serietà d'intendimenti. Oltre a ciò, per un padiglione per cancerosi, sarebbero indispensabili naturalmente, oltre ad un locale, anche un personale adatto e di conseguenza un tutt'altro che indifferente aumento delle spese a danno di quelle ricerche scientifiche le quali oggi più urgono. Debbo riconoscere tuttavia che un' ospedale pei cancerosi potrebbe essere in Milano un'istituzione desiderabile sotto molti altri punti di vista. Come modello del genere può essere citato il Cancer Hospital di Londra, che ho avuto occasione di visitare; esso è capace di 100 letti ripartiti in due sezioni (uomini e donne) e destinati ad ammalati o sospetti o passibili ancora di tentativi di cura. Gli sono annessi, un piccolo padiglione per i riconosciuti incurabili ed inoperabili; una sala per operazioni chirurgiche, una sala anatomica per autopsie, un piccolo gabinetto per ricerche d'in-

dole generale, una biblioteca della specialità ed un museo, ove vengono raccolti sistematicamente tutti i tumori ed organi di qualche interesse scientifico. È inutile aggiungere, che esso possiede tutta una serie d'indispensabili servizi, mirabilmente funzionanti: però le spese sommano ad una cifra, che non è di nulla inferiore a quella richiesta dall' Instituto per le ricerche sperimentali sul cancro.

# II.

# LE NEOFORMAZIONI MALIGNE DEL TOPO E DI ALTRI VERTEBRATI

## A.

## Le neoformazioni maligne del topo.

Malignità delle neoformazioni del topo

Che i tumori degli animali da laboratorio, in particolare quelli del topo, i quali hanno pressochè esclusivamente servito in questi ultimi anni alle ricerche sul cancro, siano da ritenersi come neoformazioni maligne e che quindi i risultati del lavoro sperimentale abbiano un carattere di generalità, è ormai un fatto che sembra durevolmente acquisito alla scienza. Per non ripetere i nomi dei più celebri sperimentatori, basterà ricordare qui , fra gli anatomo patologi, Joannes Orth, il quale si è pronunciato di recente in questo senso.

Alla conquista di questo primo principio, che io direi senz' altro d' importanza capitale, hanno valso anzitutto i risultati dell' osservazione diretta. Parve cioè naturale annovare tra le neoformazioni maligne , tumori, che pei loro caratteri morfologici d' insieme, per la struttura istologica, per la loro atipicità, ripetevano già alcune delle note più salienti delle neoformazioni maligne dell'uomo ; aggiungasi l'accrescimento infiltrativo il quale, se si è dimostrato più proprio di alcuni tumori, si è dato a divedere anche per altri , che a tutta prima erano stati ritenuti più o meno completamente incapsulati ; il carattere destruente a danno di organi incontrati nel loro sviluppo ; la formazione di

recidive post-operatorie, la diffusione per le vie sanguigne e linfatiche, con formazione di metastasi in organi più o meno lontani dalla sede primitiva del tumore.

Non sono mancate tuttavia critiche ed obbiezioni, specialmente da parte di v. Hansemann e, dopo di lui, di Lazarus-Barlow, i quali, mettendo in dubbio la natura cancerosa dei tumori usati per le ricerche sperimentali, cercarono di scuotere l' edificio edificato, con tante fatiche, scalzandolo dalle sue basi. La migliore risposta, osserva il Murray in uno dei suoi recenti lavori, a tutte le critiche è stata data dall' accumularsi di un notevole numero di neoformazioni di altri organi del topo, la diagnosi istologica delle quali è unequivoca ed affatto distinta da quella dei comuni tumori della mammella, causa di tanti dubbi in chi vorrebbe che si continuassero le ricerche istologiche ed istopatologiche sui tumori dell' uomo, senza ricorrere per la risoluzione della grande questione del cancro, agli studi sperimentali. Il solo fatto, che i topi possono essere affetti in altri organi da cancri, i quali non differiscono per il loro modo di sviluppo da quelli che si presentano in altri animali e nell' uomo, diminuisce l' importanza dell' apparente eccezione: originarsi la maggioranza delle neoformazioni del topo dalla ghiandola mammaria. Inoltre i tumori mammari comprendono neoformazioni (spontanee) di tipo insolito, come l' epitelioma, l' angioma, ed il condro-osteosarcoma. Sarebbe invero notevole, che non si riscontrassero carcinomi veri e propri della mammella in un animale nel quale vennero osservati carcinomi primitivi dei polmoni, dell' intestino, del pavimento della bocca ecc.

Cenni storici

Le prime osservazioni riguardanti le neoplasie del topo, risalgono a Morau, al quale, non solo spetta il merito di avere con successo trapiantato i tumori da lui osservati da topo a topo, ma di averne altresì accuratamente descritta

ed illustrata la struttura e di averli infine giustamente classificati. Come fondatore degli studi sperimentali sul cancro devesi tuttavia considerare Jensen, nel cui magistrale lavoro, pubblicato nel 1903-1904, erano già tracciate le linee principali di molte ricerche, in proseguio di tempo più accuratamente elaborate. Pressochè contemporaneamente Borrell pubblicava un resoconto di favorevoli trapianti di un adeno-carcinoma del topo (tumore Borrel); egli descrisse ed illustrò la struttura del tumore primitivo e di quelli trapiantati, nonchè la formazione di metastasi emboliche nei polmoni. Seguirono immediatamente le prime comunicazioni di Bashford, Michaelis, Ehrlich ed Apolant, Glowes e Gaylord. Nell' intervallo tra Morau e Jensen, Livingood descrisse un adeno-carcinoma primitivo dei polmoni, nonchè l' adenoma sebaceo e 3 adeno-carcinomi della mammella, Eberth e Spude descrissero pure tumori consimili da loro considerati come endoteliomi. Michaelis distingueva, nel 1905, in 3 tipi i 14 tumori spontanei da lui osservati : carcinoma alveolare, adeno-carcinoma, adenoma maligno. Nello stesso anno Haaland riferì su trenta tumori osservati unitamente a Borrel e ne descrisse la struttura, la formazione di metastasi polmonari in animali affetti da tumori spontanei e trapiantati. Nel secondo Scientific Report, Bashford Murray e Cramer ricordavano diversi carcinomi alveolari ed adeno-carcinomi ed un tumore del tipo cistico ed emorragico, i quali poterono essere tutti trapiantati con successo.

La monografia di Apolant

Nel 1906 usciva la monografia di Apolant basata sullo studio di 276 tumori, osservati, in 221 topi, nell'Instituto di Ehrlich a Francoforte. Le neoplasie studiate dall' A. appartenevano tutte a topi di sesso femminile ed erano sottocutanee ; nel 12 $^0/_0$ di tutti i casi l'A. aveva rilevato la presenza di tumori multipli, istologicamente diversi tra loro.

Apolant ricordava di avere osservato, in soli 6 casi, metastasi macroscopiche, 5 volte solo nei polmoni, una volta nei polmoni, nel fegato e nella milza.

Riguardo alla localizzazione, 259 tumori, su 276, appartenevano alla regione anteriore del corpo; 42 % alla toracica, in vicinanza del cavo ascellare; 22 % alle regioni laterali dell' addome, 16 % alle vicinanze della vulva; 13 % alle regioni del collo e prossimiori. Secondo il loro tipo morfologico, Apolant distingueva i tumori osservati in: Adenomi semplici, i più comuni. Cistoadenomi semplici e Adenomi cistici edematosi od emorragici, forme derivate dalla prima per ritenzione di secreto e fenomeni degenerativi. Cistoadenomi papilliferi, dovuti alla formazione di cisti con contemporanea viva proliferazione cellulare. Carcinomi semplici alveolari, derivanti direttamente da adenomi solidi, specialmente se poveri di stroma e dovuti eminentemente al confluire di nidi epiteliali e consecutiva trasformazione di adenomi semplici in adeno-carcinomi e poi in carcinomi solidi. Cisto-carcinomi emorragici. Carcinomi papillari da distinguersi in due varietà, alla prima delle quali l'A. assegnava quei carcinomi nei quali, pur avvenendo la formazione di papille, il lume dei singoli alveoli era di poco ingrandito (adenomi maligni); alla seconda quei carcinomi, nei quali la formazione di cisti aveva condotto ad un tipo architettonico nettamente papillare.

Le osservazioni di Murray

Dei carcinomi mammari del topo, di tipo più o meno distintamente ghiandolare, si è occupato ampiamente anche Murray. Gli studî dell' A. vennero condotti su 142 tumori spontanei, osservati in 119 topi. Tumori multipli furono dall' A. riscontrati 18 volte. Le variazioni istologiche presentate dai tumori mammari possono essere riferite, secondo Murray, con poche eccezioni, a forme di passaggio successive, da un tipo fondamentalmente acinoso, molto simile

alla ghiandola mammaria normale, ad un tipo distintamente alveolare (carcinoma solido) ; le forme intermedie vengono indicate dallo scienziato inglese come adeno-carcinomi. L' adenoma puro è, secondo Murray, molto raro e rarissimi i tumori nei quali la struttura acinosa sia completamente scomparsa. Egli ritiene, che nelle diverse neoplasie possano sopravvenire mutazioni di carattere edematoso od emorragico, da porsi in rapporto con un apparato connettivo-vascolare molto delicato e colla presenza di capillari, dalle pareti molto sottili ; una dilatazione dei capillari consegue a facili fenomeni di stasi, nella circolazione dei tumori stessi. Tra i carcinomi studiati da Murray, uno presentò una particolare caratteristica ; sebbene avesse una chiara struttura adeno-carcinomatosa, gli alveoli erano attraversati da setti costituiti da cellule fusate ; il tumore fu considerato come un *Carcinoma sarcomatodes* e fu descritto da Haaland nella sua monografia sullo sviluppo del sarcoma.

Un altro tumore già descritto da Bashford, Murray e Cramer nel 1905, lasciò scorgere una piccola area di cheratinizzazione ; però allora gli A.A. non avendo potuto metter ciò in rapporto con gli elementi dei circostanti alveoli, si erano astenuti da ogni interpretazione ; altre minori aree di cheratinizzazione vennero osservate poi in altri tumori e specialmente nell'epitelioma trapiantabile, studiato da Murray, i preparati del quale ricordo con piacere di avere potuto ripetutamente esaminare durante la mia permanenza nel laboratorio di Londra. Un consimile fenomeno è stato osservato da C. Lewin alla terza generazione del suo adeno-carcinoma del ratto ; secondo Lewin il fenomeno sarebbe da interpretarsi come un'infezione (?), esercitata dal carcinoma mammario sull' epidermide ricoprente il nodulo sottocutaneo ; per un fenomeno di metaplasia il tumore

plasma granuloso presenta zolle eo inofili e fini granuli basofili. Gli A.A., sia per i caratteri istologici della neoproduzione da loro descritta, sia pel fatto che essa si dimostrò trapiantabile nei conigli, ebbero sin da principio il sospetto, che si trattasse di un granuloma; però le ricerche batteriologiche, fatte allo scopo di mettere in evidenza un' eventuale forma microbica, causa diretta della neoproduzione, riuscirono negative; inoltre mediante diversi metodi, propri della tecnica per le ricerche sull' Immunità (precipitine, deviazione del complemento ecc.), gli A.A. hanno cercato di dimostrare che i tumori sviluppatisi nei conigli erano, almeno in parte, costituiti da cellule, le quali davano le reazioni degli elementi della lepre e che si trattava quindi di veri e proprii tumori, accrescentisi per moltiplicazione delle cellule trapiantate e non per proliferazione degli elementi dell' ospite.

Gli A.A. hanno potuto stabilire ancora, che dopo una prima inoculazione con esito negativo o dopo il riassorbimento spontaneo, gli animali sono immuni contro successivi trapianti; l'esame del punto d'innesto in animali immuni dimostrò una forte reazione cellulare, composta da linfociti in grande quantità, da macrofagi e, nelle zone più periferiche, da *Plasmazellen* e da cellule linfoidi (?). Anche piccoli noduli, residuali di un primo trapianto, poterono essere influenzati mediante una seconda inoculazione e si trasformarono da noduli duri, in molli, con struttura affatto simile a granulomi tubercolari. Fatti questi però che, come vedremo meglio in seguito, accrescono il sospetto che il tumore descritto da Dungern e Coca sia una neoproduzione infiammatoria.

Il tumore di Sticker

Molto più gravi sono i dubbi che da diversa parte si sono elevati sulla natura del cosidetto Linfosarcoma di Sticker.

Per quanto questo Autore sia ancora oggi convinto, che la neoformazione da lui descritta e studiata con ammirabile diligenza ed attenzione sia un tumore maligno vero, come egli stesso ebbe a riconfermarmi a Londra durante un suo breve soggiorno nel laboratorio di Bashford, si deve pur tuttavia riconoscere d'altro lato, che le ragioni addotte, specialmente da Bashford e dalla sua scuola, per escludere il menzionato tumore dai neoplasmi veri sono parecchie e molto serie.

Questo tumore, ormai noto dal nome di Sticker, il quale ne fece argomento di numerose ricerche nell'Instituto di Ehrlich (1904-905), ne descrisse in più lavori i caratteri macro e microscopici, le metastasi, le guarigioni spontanee ecc., n'eseguì inoltre con successo il trapianto, si localizza, quando è spontaneo, negli organi genitali dei cani, nei quali era già stato notato da tempo dai veterinari inglesi, come una malattia infettiva, che tali animali si trasmettono mediante contatti sessuali. A prescindere dalle osservazioni già vecchie di Weber (1888-89) e da quelle poco precise di Geissler, il quale aveva ritenuto il tumore in parola un carcinoma, è certo che già Bellingham-Smith e Washbourne nel 1897 e Dupley Cazin nel 1900, ne descrissero i caratteri istologici e cercarono di dimostrarne la natura infettiva. Più di recente Seligmann ha preso in osservazione un tumore infettivo degli organi genitali dei cani della nuova Guinea, il quale non differisce punto da quelli descritti dagli A.A. precitati, quanto dire dal tumore di Sticker.

I più gravi argomenti contro la natura veramente neoplastica del tumore di Sticker sono stati, però, addotti da Bashford, Murray e Cramer e dopo di loro recentemente da Wade. Tali argomenti meritano di essere qui riassunti, in vista sopratutto della grande importanza, che tale tu-

more ha assunto per noi italiani dopo la pubblicazione dell'ultima, ormai notissima, memoria di Sanfelice; sette infatti delle undici neoformazioni delle quali Sanfelice ritiene di aver ottenuto la guarigione, non sono altro che tumori del tipo Sticker.

Il cosidetto linfosarcoma di Sticker, dicono gli autori inglesi, presenta, in pieno contrasto con le vere neoformazioni maligne, i seguenti caratteri:

1. La sua origine infettiva; quando la malattia si presenta spontaneamente, con ricerche accurate si può sempre dimostrare, che tra gli animali affetti vi furono rapporti sessuali.

2. La sua prevalenza in animali ancor giovani, ma che hanno raggiunta la maturità sessuale; la malattia non è mai stata osservata prima di quest'epoca ed è molto meno frequente nei cani già vecchi.

3. La facilità della sua trasmissione artificiale; sono note le difficoltà veramente straordinarie del trapianto, da un cane all'altro, di carcinomi e sarcomi veri di questo animale.

4. La trasformazione, alla periferia di tumori tipo Sticker completamente sviluppati, di elementi connettivali dell'ospite, in cellule del tumore.

5. Il modo di sviluppo dei nuovi tumori durante la propagazione artificiale, sviluppo che ricorda nelle sue linee generali quello delle neoproduzioni d'origine tubercolare, dalle quali non differisce essenzialmente, che per una più vivace proliferazione cellulare nelle vicinanze dell'area infetta. Come è noto Jensen e successivamente Bashford, mediante il metodo dei cosidetti stadi precoci, hanno in modo incontrovertibile dimostrato che quando si trapiantano tumori veri, il successivo accrescimento avviene per esclusiva moltiplicazione delle cellule innestate, mentre

l'ospite non fornisce che la trama di sostegno; nella propagazione dei tumori tipo Sticker avverrebbe il fenomeno opposto: sono gli elementi dell' ospite, i quali si trasformano in cellule del nuovo tumore, appunto come avviene quando si riinoculano, da animale ad animale, frammenti di noti granuloni.

Per debito di verità devesi tuttavia riconoscere che tutti i tentativi, fatti da Sticker stesso e poi da altri autori, per dimostrare in modo inconfutabile la natura parassitaria della neoproduzione in parola, sono riusciti vani; Murray ebbe più a volte a dirmi di avere cercato di raggiungere un tale obbiettivo con tutti i mezzi possibili, ma senza alcun preciso risultato; il tumore si presenta ordinariamente costituito da una delicatissima trama connettivale e da ammassi di cellule rotondeggianti o poligonali con nucleo pure rotondeggiante, molto simili cioè a grossi linfociti; ma, nè nello stroma, nè nell'interno delle cellule, si è giunti fin'ora a mettere evidenza un parassita da potersi dire specifico. Io stesso ricordo di avere esaminato a questo scopo con fortissimi obbiettivi preparati per strisciamento, allestiti dal detrito vaginale di una cagna spontaneamente affetta da un tumore tipo Sticker e colorati secondo i più noti e moderni metodi per la dimostrazione di microorganismi, ma inutilmente.

Il problema della natura del cosidetto linfosarcoma di Sticker non può essere ritenuto quindi come risolto in un senso o nell'altro; merita ad ogni modo, sopratutto per le gravi questioni che ad esso si ricollegano, una più ampia e particolareggiata trattazione alla quale mi riserbo di dedicare una speciale memoria. Ho potuto infatti a tale scopo raccogliere a Londra un preziosissimo materiale, frutto, in parte d'inoculazioni sistematiche fatte in animali immuni e normali secondo la tecnica dei cosidetti stadi

precoci, in parte di diverse sperienze, nelle quali ebbi come validissimo cooperatore il Chiarissimo Collega J. A. Murray, al quale mi è grato rinnovare qui i miei più vivi ringraziamenti.

*C.*

## Il decorso clinico di tumori maligni spontanei e trapiantati.

Poichè la formazione delle metastasi è stata quasi sempre considerata come un indice di malignità, è giusto il ricordare qui brevemente alcune osservazioni in proposito. Hanau ha osservato la presenza di metastasi nei gangli linfatici inguinali del ratto, nel quale egli trovò l'epitelioma da lui descritto; egli osservò pure una disseminazione di noduli nel peritoneo degli animali nei quali eseguì i trapianti. Noduli secondari vennero osservati da Jensen nei polmoni del topo, nel quale egli trovò il carcinoma che porta il suo nome. Borrel ha ricordato parecchi casi di metastasi, sotto forma di emboli dell' arteria polmonare, nei topi affetti dai tumori spontanei da lui descritti nel 1903. Borrel ed Haaland hanno pure notato noduli secondari nel loro caso di epitelioma del mascellare inferiore; Haaland ha dimostrato, che le metastasi dei carcinomi trapiantati si originano spesso da minuti emboli delle branche terminali dell' arteria polmonare, i quali poi si sviluppano a ritroso dell' arteria stessa.

Formazione di metastasi

Della questione delle metastasi si è occupato anche Apolant secondo il quale, al contrario di quel che succede nell' uomo, la formazione di noduli secondari nel decorso dei carcinomi del topo, è molto rara. Circa le metastasi

nei tumori trapiantati l'A. non ha potuto verificarle che in un solo caso, nel quale già il tumore stipite aveva dato origine a metastasi polmonari. Il curioso di questa osservazione si è, che noduli secondari si formarono sino alla ventesima generazione, raggiungendo una volta un così straordinario numero, che tutto il polmone ne era invaso e parve meraviglioso che l' animale potesse continuare a respirare; dalla ventesima generazione in poi non si presentarono più metastasi.

Lewin e Michaelis ricordano di avere osservato noduli secondari nei ratti inoculati col loro carcinoma. Flexner e Jobling hanno ancora osservato metastasi nei polmoni, nelle ghiandole linfatiche ed in altri organi del tumore, da loro descritto, della vescicola seminale del ratto. Murray ha osservato 27 volte metastasi polmonari, in 68 tumosi spontanei; fra 16 topi, nei quali non si erano ossevati noduli secondari macroscopici, l' esame istologico fece rilevare la presenza di metastasi microscopiche in otto di essi; metastasi nelle ghiandole linfatiche vennero riscontrate in tre casi: in uno, un' ampia metastasi nel fegato. Durante la mia permanenza a Londra io stesso nel laboratorio di Bashford, ebbi più volte occasione di vedere formazioni metastatiche macroscopiche in topi spontaneamente affetti od inoculati. Ricordo in particolar modo il sarcoma melanotico, già accennato, il quale dopo l' asportazione non recidivo, ma uccise l' animale colla produzione di numerosi noduli secondari polmonari. Ricordo pure con piacere, di avere avuto agio di osservare metastasi polmonari, renali, intestinali, del grande omento, delle ghiandole linfatiche, in sezioni longitudinali d' interi topi, inoculati da Russel col carcinoma emorragico 100, il quale, come vedremo, dà luogo, in ispeciali condizioni, alla trasformazione sarcomatosa del tessuto di sostegno. Particolarmente interessante è il fatto,

che in quest' ultimo caso le metastasi sono ora carcinomatose, ora sarcomatose, ora miste, fenomeno descritto anche da Haaland nella sua monografia sullo sviluppo del sarcoma.

Murray si è occupato ancora del decorso clinico, il quale di solito è progressivo. La completa scomparsa di un tumore spontaneo è molto rara, però il temporaneo arresto nello sviluppo è relativamente frequente. Dal 1906 nell' Istituto di Londra si preferisce, avendone la possibilità, di non uccidere gli animali per eseguire i trapianti ma di asportare le neoformazioni, rendendo possibile lo studio di tutto il decorso clinico. I risultati generali delle osservazioni di Murray possono essere così riassunti: Risultati delle asportazioni chirurgiche

1) Il peso di un topo affetto da cancro spontaneo cresce lentamente col crescere del tumore. Solo negli ultimi stadi, quando il tumore si ulcera od avvengono emorragie, il peso diminuisce, il che è sempre un sintoma di gravità; raramente l' animale sopravvive una o due settimane alla sua diminuzione in peso.

2) Quando un tumore viene chirurgicamente estirpato l' animale perde dapprima in peso, più di quanto pesino assieme la neoformazione asportata ed il sangue perduto; però tale perdita viene rapidamente riguadagnata nella susseguente settimana; il peso poi rimane costante, per crescere nuovamente quando sopravvengano recidive.

3) L' estirpazione precoce vale talvolta ad impedire come nell' uomo la formazione di recidive; però esse possono comparire anche dopo l' asportazione completa di tumori apparentemente incapsulati. Murray ha avuto, su 48 animali operati, 23 casi di recidive; in 2 il tumore recidivò tre volte; in 6, due volte; nei rimanenti una volta sola; dati precisi tuttavia sul numero delle recidive e sul rap-

porto tra asportazione e sopravvivenza del topo non si sono potuti ottenere perchè spesso per altre ragioni i topi dovettero essere sacrificati.

4) L' asportazione non sembra avere una particolare influenza sulla formazione delle metastasi.

# III.

# RISULTATI GENERALI DELLA PROPAGAZIONE RIPETUTA DI TUMORI MALIGNI

## *A*.

## **Fenomeni generali dei trapianti cancerosi.**

Specificità animale.

Raggiunta la prova che i tumori degli animali, in particolar modo quelli del topo e del ratto, potevano essere considerati come neoformazioni maligne, comparabili a quelle dell'uomo, parve opportuno, per le ragioni accennate nel capitolo precedente, il tentarne il trapianto. Un primo fatto risultò subito, a conferma degli insuccessi antichi e moderni di far attecchire i tumori dell' uomo negli animali, e precisamente, l'impossibilità di trapiantare, con risultato positivo, neoplasie di animali di una specie in animali di specie diverse; i tumori del topo non attecchiscono nel ratto e viceversa quelli del ratto non attecchiscono nel topo; altrettanto dicasi per altre specie filogeneticamente anche più lontane tra loro; al massimo una neoformazione, per esempio del topo, può attecchire *parzialmente* nel ratto come è stato dimostrato da Ehrlich e dopo di lui confermato da diversi sperimentatori; dopo pochi giorni però ogni sviluppo cessa ed il tumoretto, appena palpabile, in breve si riassorbe.

Io stesso in alcune mie ricerche riguardanti l'immunità pel cancro, condotte a termine nel laboratorio di Bashford, ho potuto ancora una volta riconfermare l' osservazione di

Ehrlich, trapiantando il carcinoma dei ratti di Flexner in topi e dimostrare che durante il riassorbimento del tumoretto appena sviluppato, si svolgono localmente e nel rimanente tessuto connettivo dei topi particolari fenomeni reattivi.

La convinzione generale della non trasmissibilità dei tumori tra animali di specie diversa ha provocato un' inversione dei termini del problema, nel senso, che oggi giorno i risultati positivi, ottenuti in qualche raro caso, vengono addotti come un argomento per mettere gravemente in dubbio la natura veramente cancerigna delle neoproduzioni usate. Così il fatto che Dungern e Coca sono riusciti a propagare il loro tumore delle lepri nei conigli e la trapiantabilità del tumore di Stiker nelle volpi, sono valsi ad accrescere il sospetto, che tanto l'una neoformazione quanto l'altra siano neoproduzioni infiammatorie.

Difficoltà inerenti al primo trapianto.

D' altro lato, anche tra animali della stessa specie, i trapianti non sempre riescono e sono moltissimi i tumori spontanei, i quali, per quanto inoculati in un numero grandissimo di animali, non attecchiscono affatto. Infine nei casi con felice esito le percentuali dei risultati positivi nella prima, ed anche nelle prime generazioni, tranne qualche rara eccezione, sono molto piccole. Già Jensen aveva tentato inutilmente, prima del 1903, il trapianto di diversi tumori; Borrel, Bashford e Murray, Michaelis, Ehrlich ed Apolant incontrarono la medesima difficoltà al principio delle loro ricerche; quest'ultimi A.A., su 1504 trapianti, ebbero in principio un esito positivo solo in 41 casi, cioè nel circa il 2,8 $^0/_0$. Nella prima serie di ricerche gli A.A. non riuscirono a fare attecchire i cosiddetti carcinomi emorragici del topo ed indicarono questi tumori col termine " *avirulenti* " ritenendo che il mancato successo fosse dovuto ad una avidità delle cellule dei tumori per le sostanze nutritive, mi-

nore di quella degli elementi dei tessuti degli animali ospiti. Più tardi Ehrlich riconobbe, che anche i carcinomi emorragici sono trapiantabili come già era stato sostenuto da Bashford, Murray e Cramer sin dal 1905 e poi splendidamente confermato da Gierke.

Bashford, Murray ed Haaland, in una loro recente pubblicazione, ricordano che su 5791 trapianti in topi normali, fatti secondo il metodo dell' ago-canula, con 34 tumori spontanei, ottennero solo 518 risultati positivi, il che corrisponde all' 11 %. Nei singoli casi i risultati positivi oscillarono nell' Instituto di Londra tra 0 e 30 %; alcuni tumori diedero una percentuale molto più alta, tuttavia gli A.A. notano che nella prima generazione anche in questi ultimi lo sviluppo fu sempre molto lento e solo dopo circa 14 giorni i nuovi tumori divennero palpabili come piccoli nodi. Per ottenere pochi tumori, dai quali il trapianto potesse essere proseguito, da un carcinoma ad epitelio piano, si dovettero fare in principio oltre 200 trapianti. In media i risultati ottenuti da Bashford e dai suoi collaboratori sono più alti di quelli raggiunti da altri A.A. il che viene dagli scienziati dell' Instituto di Londra, attribuito all'adozione di una tecnica più razionale.

Migliori risultati dei trapianti successivi al primo

Ottenuta una prima generazione, le percentuali di attecchimento aumentano e con quest' ultime di solito la rapidità di sviluppo dei tumori stessi, il che equivale, ad un maggior numero di risultati positivi e ad una maggiore quantità di tessuto canceroso, prodotto nello stesso spazio di tempo. Questo fatto è stato indicato da Ehrlich come l' espressione di un' aumentata virulenza delle cellule costituenti il tumore e riferita ad una *variazione biologica* delle cellule stesse, in quanto si accrescerebbe nei trapianti successivi la loro avidità per speciali sostante nutritive a tutto danno degli elementi costituenti i tessuti degli ani-

mali d' esperienza. Gli A.A. inglesi sono invece inclini a ritenere, che gli scarsi risultati positivi dei primi trapianti non dipendano dall' avidità più o meno grande delle cellule del tumore per sostanze nutritive, ma dalla difficoltà secondo la quale le cellule stesse male si adattano alle mutate condizioni di vita, provocate dall' atto stesso del trapianto. Le variazioni dell' adattabilità sono da riferirsi a primitive differenze qualitative degli elementi parenchimali, come starebbe a comprovarlo il fatto, che neoformazioni, per esempio della mammella del topo, geneticamente molto vicine tra loro, trapiantate in animali normali e della stessa razza, presentano, nelle percentuali di attecchimento, variazioni molto notevoli. Partendo da tali concetti appare naturale l' interpretazione che gli A.A. inglesi danno del fenomeno dell' aumento della percentuale di attecchimento e della rapidità di sviluppo nei trapianti successivi al primo, nel senso di un sempre crescente e più completo adattamento delle cellule alle mutate condizioni di vita. Anche Ribbert in una sua recente monografia ha espresso una consimile opinione.

Nella produzione del fenomeno prendono però parte altri fattori, dei quali verrò più innanzi tenendo parola; convien per ora notare che in appoggio all' interpretazione degli autori inglesi, sta il fatto che Bashford, Murray e Cramer (1903-904), trapiantando il noto adeno-carcinoma Jensen in topi inglesi, videro precipitare la percentuale dei risultati positivi al 5 $^0/_0$, per ottenere poi un progressivo innalzamento sino al 90 $^0/_0$. La bassa percentuale ottenuta dagli A.A., all' inizio delle ricerche, va attribuita al fatto che si trattava di far attecchire, non già un tumore spontaneo, ma di ottenere il trapianto dell'adeno-carcinoma Jensen in topi inglesi, di razza cioè diversa da quella degli ani-animali, nei quali esso si era sin allora sviluppato (topi

danesi). I due fenomeni, però, attecchimento di un tumore spontaneo e trapianto in razze diverse, sarebbero secondo Bashford ed i suoi collaboratori molto simili. se non della stessa natura, trattandosi in entrambi i casi di vincere la resistenza opposta da mutate condizioni di vita.

Questa interessantissima questione dell' influenza delle variazioni di razza sull'attecchimento di un tumore è ancor tuttavia oggetto di attive ricerche e discussioni. Che i tumori dei topi di un paese fossero malamente trapiantabili in topi di un' altro, era già stato osservato da Bashford e Murray, come pure da Michaelis. Successivamente Haaland ne fece oggetto di particolari ricerche; della questione si è occupato anche Gierke il quale, potè trapiantare con risultato positivo tumori di topi inglesi in topi tedeschi, sia in Inghilterra, sia in Germania, facendo così cadere le obbiezioni, che da Hertvig e Poll erano state fatte alle ricerche di Haaland. Bashford, Murray ed Haaland hanno fatto di recente nuove investigazioni in proposito; essi hanno ripreso le antiche osservazioni sul tumore Jensen con nuovo materiale ricevuto dalla Danimarca, insieme a topi danesi; per quanto gli A.A. non ritengano i risultati ottenuti come ancora definitivi, avendo fatto le ricerche solo in un numero relativamente troppo piccolo di animali, pur tuttavia essi ne hanno tratta la conclusione, che il carcinoma Jensen, dopo oltre 3 anni di sviluppo in topi inglesi, non ha perso nulla della sua energia di accrescimento in topi danesi e che in quest' ultimi cresce forse meglio che non altri tumori danesi di controllo; comparativamente però, *ora* l'adeno-carcinoma Jensen cresce meglio nei topi inglesi, che nei danesi.

Iufluenza delle variazioni di razza

Al fine di recare un nuovo contributo alla questione dell' influenza delle variazioni di razza sull' attecchimento

dei tumori trapiantabili del topo, trovandomi a Londra, potei procurare a Bashford, a mezzo del Chiariss. Prof. Dott. E. Veratti, al quale rinnovo qua i miei ringraziamenti, 50 topi italiani, una metà dei quali venne subito inoculata insieme ad una serie di controllo; gli altri vennero serbati per essere ulteriormente inoculati dopo un periodo di soggiorno in Inghilterra, mirando con ciò a stabilire se l'ambiente, le condizioni di nutrizione, etc. abbiano un' eventuale influenza nell' attecchimento dei tumori; quando lasciai il laboratorio di Bashford l' esperienza non era stata ancora completata, era però frattanto risultato, che nei topi italiani la percentuale dei risultati positivi era notevolmente minore che nei controlli inglesi [1]).

In linea generale si può al presente ritenere, che il trapiantare un tumore di topo in animali di altra razza, risp. di altro paese, equivale sino ad un certo punto ed in minori proporzioni al trapianto di un tumore spontaneo; l' energia di sviluppo e le percentualità di attecchimento diminuirebbero da prima, per crescere poi lentamente coll'adattarsi sempre maggiore delle cellule alle nuove condizioni di vita, nel mutato terreno di sviluppo.

Pure attenendosi a questa dottrina che potrebbe essere detta della *crescente adattabilità* di un dato tumore a nuove condizioni di sviluppo, la scuola di Bashford non nega, come vedremo più innanzi, anzi al contrario ha sostenuto sempre, l'esistenza di variazioni del carattere biologico delle cellule dei tumori durante i trapianti succesivi, non nel senso però di Ehrlich, di variazioni della cosidetta virulenza. Certi fatti, dicono Bashford ed i suoi collaboratori, non

---

[1]) Da una comunicazione personale fattami successivamente da Bashford mi risulta che anche nei topi italiani, rimasti per alcuni mesi in Inghilterra, i trapianti ebbero esito negativo.

possono essere interpretati senza ammettere una variazione biologica delle cellule durante le susseguenti serie di trapianti; per esempio: la perdita dell' originario carattere emorragico di alcuni carcinomi della mammella con contemporaneo aumento della percentualità di risultati positivi e della rapidità di sviluppo.

Rapporto tra dose e rapidità di sviluppo

A tale proposito convien qui ricordare alcune questioni, particolarmente studiate ed illustrate dagli sperimentatori inglesi, sui rapporti tra quantità iniziale di materiale inoculato e rapidità di sviluppo. Il concetto dal quale essi sono partiti potrebbe essere così espresso: la grandezza che i tumori originatisi da un certo ceppo raggiungono per periodi uguali di tempo, è proporzionale alla quantità, risp. al numero delle cellule inoculate, le quali si adattano alle nuove condizioni di vita. In altri termini, la *grandezza della dose iniziale attiva* [1]) *e la grandezza raggiunta dai tumori stanno tra loro in proporzione diretta.* Se si esaminano infatti i protocolli dei risultati ottenuti inoculando, in una serie di topi 0,2 ccm. di sarcoma fusocellulare Jensen finamente triturato, in un'altra 0,01 ccm.

---

[1]) Anche quando si parla di grosse dosi s' intendono pur sempre quantità abbastanza piccole e non mai superiori di molto a 0,2 ccm.; l' uso di quantità molto grandi di tumori finamente triturati, oppure di grossi frammenti di tumore non inoculabili mediante un ago-canula, ma richiedenti una vera e propria operazione, non valgono che a complicare, spesso a rendere negativi i risultati; infatti le parti centrali dell' innesto, non essendo in contatto coi succhi organici dell' animale-ospite e non potendo venire prontamente vascolarizzate, cadono con grandissima rapidità in necrosi, trasformandosi in una massa semifluida la quale viene presto riassorbita; l' eventuale sviluppo del tumore avviene dagli elementi periferici sopravissuti dell' innesto: sono appunto le cellule sopravviventi le quali costituiscono la cosidetta dose iniziale attiva.

dello stesso tumore, si può facilmente persuadersi, che la rapidità di sviluppo per tempi uguali, è di gran lunga superiore nei topi i quali hanno ricevuta la dose più grande; l' esperienza può essere controllata pesando le quantità totali di tutti i tumori prodottisi nelle due serie di animali. Però secondo gli A.A. stessi, quando si ripeta l' esperienza con carcinomi trapiantabili dei topi, anche usando le stesse dosi, solo raramente si ottiene lo stesso risultato; vi è, invero, una differenza, essa però non è proporzionale a quella che esisteva tra le due dosi iniziali usate. Spesso ancora i risultati dell'inoculazione di grosse e piccole dosi stanno precisamente in rapporto inverso: pur servendosi dello stesso materiale, i tumori ottenuti colle piccole dosi si sviluppano più rapidamente che non quelli ottenuti colle dosi grandi, quando non succeda che questi ultimi non si sviluppino affatto. Infine talvolta accade che dosi grandi e piccole diano gli stessi risultati, mentre dosi medie non sono seguite da alcun sviluppo.

In verità questi fatti dimostrano che noi non conosciamo quale sia veramente *la dose iniziale attiva*: tutto lascia ritenere che essa possa variare da tumore a tumore e per la stessa neoplasia da epoca ad epoca, il che equivale a dire colla scuola inglese *che le cellule di uno stesso tumore stipite possono essere in differenti tempi biologicamente diverse.*

Oscillazioni delle percentuali positive o dell' energia di sviluppo

Queste osservazioni, sugli effetti della variazione delle dosi iniziali, hanno condotto alla trattazione analitica di due altre questioni pure di notevolisssimo interesse: la prima riguarda il rapporto tra altezza della percentuale dei risultati positivi e rapidità di sviluppo del tumore; l' altra le oscillazioni periodiche secondo le quali si succederebbero tanto l' altezza della percentuale quanto la rapidità di sviluppo, pei singoli tumori. Per lo studio di queste

due questioni, che conviene prendere assieme in considerazione, si sono costruite curve atte a rappresentare graficamente l' altezza delle percentuali positive in rapporto al tempo, nella serie dei trapianti di un dato tumore. Si è giunti così a mettere in evidenza, che la percentuale delle riinoculazioni positive, per quel dato tumore, subisce *ceteris paribus,* innalzamenti ed abbassamenti i quali hanno alcunchè di periodico. In altri termini, a parità di dose, età degli animali, etc. etc. per alcune generazioni, la riinoculazione di uno stesso tumore riesce positiva in un certo per cento di animali con tendenza a crescere o a diminuire, seguono altre generazioni nelle quali la percentuale rispettivamente o diminuisce o cresce e via dicendo. Si è poi osservato, che la frequenza e l' ampiezza delle oscillazioni variano da un tumore stipite all' altro, di guisa che le curve, rappresentanti le oscillazioni delle percentuali positive, sono sino ad un certo punto caratteristiche per ogni singolo tumore. Secondo gli autori inglesi infine, per ogni tumore stipite, parallelamente all' innalzarsi della percentuale, si avrebbe di solito un aumento dell'energia di sviluppo, cioè: quanto più grande il numero dei trapianti positivi, tanto maggiore la grandezza raggiunta dai singoli tumori. Se si costruiscono due curve, essi dicono, una rappresentante l' altezza delle percentuali positive, l' altra la rapidità od energia di sviluppo, si può riscontrare quasi sempre, che esse decorrono pressochè parallelamente. Il fenomeno non si verifica sempre ed in modo assoluto; da stipite a stipite i due fattori, percentualità positiva ed energia di sviluppo, possono variare indipendentemente l' uno dall' altro; può anzi succedere che il numero delle percentuali positive sia molto alto e l' energia di sviluppo molto piccola, come per es. nel condroma di Ehrlich, e viceversa.

Secondo Bashford tuttavia si tratta di eccezioni le quali non valgono ad infirmare la generalità del fenomeno.

Variazioni dei caratteri biologici delle cellule di uno stesso tumore

Dall' esame di questi fatti gli autori inglesi si sono sentiti autorizzati a confermare la conclusione, che le proprietà o caratteri biologici delle cellule di uno stesso tumore stipite, subiscono in tempi diversi notevoli variazioni; che queste variazioni hanno inoltre un carattere di periodicità più o meno costante. Che qui si tratti di variazioni inerenti ad intime proprietà delle cellule stesse dei tumori e non di casualità sperimentali, viene comprovato dai seguenti fatti osservati da Bashford, Murray e Cramer e confermati da Borrel e Brindé: *a)* Se un gran numero di topi viene contemporaneamente inoculato a destra e sinistra, con tumori di diverso potere di attecchimento, i numeri dei risultati positivi corrispondono esattamente a quelli che si ottengono facendo le inoculazioni in due serie separate di animali. *b)* Continuando ad eseguire trapianti doppi dei rispettivi tumori, si osservano, nelle due curve rappresentanti le oscillazioni delle percentualità positive pei due tumori, le medesime variazioni che risultano usando due serie distinte di animali.

Questi importanti risultati, ai quali gli autori inglesi avevano richiamata ripetutamente l'attenzione, vennero confermati anche da altri ricercatori, come Hertwig e Poll, C. Lewin, Eloesser (comunicazione scritta fatta a Bashford) nonchè da Calkins. Quest' ultimo però nel Laboratorio di Buffalo U. S. A. ha cercato di comprovare, che le oscillazioni delle percentualità positive sono indipendenti dall' energia di sviluppo! Per misurare quest' ultima egli ha preso per criterio il tempo, calcolato in giorni, che i tumori di ogni generazione impiegano per uccidere i topi. Secondo Bashford, Murray ed Haaland un tale criterio di misura

racchiude la possibilità di errori incontrollabili, giacchè la morte degli animali, oltre ad essere un risultato affatto secondario dello sviluppo dei tumori, può venire causata da fattori diversissimi; un miglior criterio di misura dell'energia di sviluppo potrebbe consistere, p. esempio, secondo Bashford, nel calcolare le superfici dei diagrammi di serie di tumori in via di sviluppo, disegnati ad intervalli regolari di tempo, utilizzando poi le cifre ottenute per costruire nuove curve; meglio ancora, si potrebbe uccidere ad intervalli regolari di tempo un gran numero di animali positivi e calcolare in peso la quantità di tessuto neoplastico prodottosi. Ad ogni modo secondo la scuola inglese anche le curve di Calkins, dimostrano, che energia di sviluppo ed altezza delle percentuali positive decorrono abbastanza parallelamente, giacchè anche in esse lo spazio di tempo, entro il quale i topi muoiono è tanto più breve, quanto maggiore è la percentualità positiva. " Noi non comprendiamo, dicono Bashford ed i suoi colleghi, come Calkins abbia potuto trarne conclusioni diverse dalle nostre e non vediamo „ nulla nei suoi dati e neppure nei nostri che valga a far ammettere l'idea, che le oscillazioni delle percentualità positive siano in rapporto a variazioni cicliche di un parassita „ intracellulare; il chiamare l' attecchimento " infettività „ non significa altro che cambiare nomi ai fatti, rendendone „ oscuro il significato con dubbie analogie „.

Con la grave questione delle variazioni biologiche, si ricollega un altro fenomeno, particolarmente messo in evidenza da Bashford e dai suoi collaboratori e da essi indicato col nome d' immunità simultanea. Nelle pagine addietro ho ricordato quanto sia difficile fare attecchire un tumore spontaneo e come nelle serie successive la percentualità dei risultati positivi vada via via crescendo; rimane L' immunità simultanea

tuttavia pur sempre, eccezion fatta delle rare percentualità del cento per cento, un certo numero di animali nei quali le inoculazioni restano negative. Più precisamente : si formano bensì nei primi giorni dopo il trapianto piccoli noduli facilmente palpabili, questi però, invece di crescere, in breve si riassorbono e scompaiono. Questo fenomeno, il quale potrebbe chiamarsi del mancato sviluppo, non deve essere confuso (per quanto a mio credere non ne differisca intimamente) con un altro, del quale dovrò occuparmi in seguito, quello della guarigione spontanea. Lo sviluppo mancato od abortivo, è specialmente evidente durante il trapianto di tumori sporadici ed è confermato dal fatto, che anche in quei topi, nei quali il tumore raggiungerà notevoli dimensioni, si può osservare, tra il 10° ed il 24° giorno dopo l' innesto, un periodo di quiete o di stazionarietà, durante il quale i noduletti, formatisi nei primissimi giorni, non crescono.

Bashford ed i suoi colleghi hanno fatto rilevare che ciò non può essere messo a carico della cosidetta resistenza naturale degli animali d' esperienza; se così fosse non si dovrebbe avere, sin da principio, alcun sviluppo, il che succede assai raramente. La *resisteza non preesiste,* ma si manifesta come una conseguenza dell' innesto stesso e può essere con verosimiglianza riferita all' assorbimento di parti più o meno grandi del tessuto cancerigno trapiantato.

Da che dipendono le variazioni, talvolta molto sensibili, da una serie all' altra di inoculazioni, delle percentuali negative, cioè degli sviluppi mancati? Il dare una precisa risposta a simile domanda è allo stato attuale della scienza pressochè impossibile; gli autori inglesi pensano tuttavia che qui si sommino due fattori: 1) L' intensità della reazione che gli elementi inoculati, risp. il riassorbimento di alcuni di essi, provocano nel nuovo ospiste, il che può di-

pendere da differenze di costituzione o sensibilità individuale dei singoli animali d' esperienza; 2) Le variazioni delle proprietà biologiche degli elementi inoculati.

Su questo secondo fattore gli scienziati inglesi hanno particolarmente insistito; in verità, essi dicono, " sono le „ cellule stesse le quali posseggono nei medesimi tumori ed „ in tempi diversi, differenti proprietà biologiche ed ora son „ più, ora meno sensibili a cattive condizioni di sviluppo „. Non è questo il luogo per discutere tali idee nelle quali è adombrato il concetto, che la diversità dei caratteri biologici, illustrata dall' esperienze sul rapporto tra dose e rapidità di sviluppo, nonchè dalle oscillazioni delle percentualità positive, siano presenti e possano rendersi manifeste anche per gruppetti di cellule giacenti gli uni presso gli altri nella stessa neoformazione. Il trapianto eseguito su molti animali verrebbe in questa guisa ad equivalere ad una specie di selezione di cellule o gruppi di cellule, dotate di un potere straordinario di riproduzione e di resistenza a mutate condizioni di vita. Basterà a noi momentaneamente l'avere preso in considerazione il fenomeno indicato da Bashford col nome d' immunità simultanea. Egli pensa che esso valga a spiegare le alte, talvolta altissime percentualità negative, dell'inoculazione di tumori spontanei e l' impossibilità del continuare nel trapianto di tumori, i quali già per molte serie hanno dato notevoli risultati positivi. Inoltre, ammessa l' immunità simultanea si riduce al minimo possibile il fattore assai vago, resistenza individuale, che per animali della stessa razza ed età, nati e cresciuti nel medesimo allevamento, non si sa invero in che far consistere.

*Le variazioni delle proprietà biologiche delle cellule dei tumori, trovano il loro parallelo nelle variazioni cicliche della differenziazione istologica* illustrate nelle pa-

gini precedenti; sebbene una diretta relazione tra le une e le altre non sia stata ancora dimostrata ed entrambe debbano essere considerate come espressioni di proprietà indipendenti delle cellule cancerigne, pur tuttavia *tanto le prime quanto le seconde, possono essere ritenute come l'indice dell'esistenza di un ciclo biologico nello sviluppo del cancro.*

In merito a quanto sopra parmi opportuno aggiungere, come io stesso eseguendo il trapianto intracerebrale del carcinoma " Twort „ il quale ordinariamente si sviluppa lentamente, dal cervello dell' unico topo, di una serie d' inoculazioni, nel quale aveva attecchito, vidi nella seconda serie di animali salire, improvvisamente e senza avere mutato in alcun modo le condizioni d' esperienza, la percentuale di attecchimento al cento per cento ed accrescersi l' energia di sviluppo in guisa che in circa in 6 o 7 giorni i tumori raggiunsero grandezze maggiori di quella presentata dal tumore usato pel secondo trapianto, in circa 3 settimane.

Bashford ed i suoi collaboratori sono inclini a ritenere le variazioni complessive dell' energia di sviluppo e della differenziazione istologica come uno dei più notevoli risultati delle ricerche sperimentali sul cancro. Bashford più volte parlandomene ebbe a dimostrarsi convinto della loro importanza fondamentale per un miglior intendimento della malattia; egli ha riassunto le sue idee in proposito in una recente pubblicazione fatta in collaborazione con Murray ed Haland: le variazioni cicliche dell' energia di sviluppo dicono gli autori, permettono una più razionale interpretazione del fenomeno, spesso osservato nel decorso di neoformazioni maligne umane, di periodi di miglioramento o di peggioramento, talvolta di soste nello sviluppo, prolungatesi per tempi più o meno lunghi. " Esse ci permettono pure una maggiore preci-

" sione di concetti sulla guarigione spontanea di tumori u-
" mani parzialmente asportati. È molto verosimile il pensare
" che le cellule cancerigne siano molto sensibili di fronte ad
" influenze nocive di qualsiasi genere, quando si trovano
" nella fase negativa del loro ciclo di sviluppo; sopratutto
" contro modificazioni dei tessuti dell' ospite per assorbi-
" mento di cellule cangerigne omologhe „.

*B.*

## Lo sviluppo del sarcoma in condizioni sperimentali.

Nelle pagini addietro ho ricordato come tocchi a Jensen il merito di avere fatto pel primo ricerhe sistematiche sulle modificazioni, che si svolgono nel punto d'innesto nei primissimi giorni del trapianto delle neoformazioni maligne e di avere potuto dimostrare per questa via, che il nuovo tumore deriva interamente dalla moltiplicazione delle cellule trapiantate. Successivamente Bashford, Murray, e Cramer, ripetendo le ricerche di Jensen, ne confermarono i risultati: solo il parenchima delle neoformazioni propagate possedere la proprietà di un' apparentemente continua attività proliferatrice. Essi inoltre poterono stabilire, che il vecchio stroma, introdotto coll' innesto, degenera completamente, mentre l' ospite fornisce un nuovo tessuto di sostegno il quale ripete di solito, almeno nelle sue linee architettoniche principali, l'aspetto e disposizione dello stroma del tumore trapiantato. Questo importante fatto, che da Jensen era stato lasciato alquanto incerto, veniva dagli scienziati inglesi decisamente affermato nella frase: " Stroma is a specific reaction of the part of the host „.

Sull'esattezza di queste osservazioni — le quali d'altro

lato furono interamente confermate da Loewenthal e Michaelis, da Russel e di recente da me pure — non parve possibile sollevare alcun dubbio; venne al contrario notato, che esse erano in perfetto accordo con quanto già avevano dimostrato gli studi della patologia umana sul modo di formazione delle metastasi: i noduli secondari nel decorso delle neoformazioni maligne si originano da cellule trasportate a distanza dalla sede principale del tumore, solo l'apparato di sostegno viene fornito dall' organo invaso.

Le prime osservazioni di Ehrlich ed Apolant

Fu quindi con una certa sorpresa che gli studiosi del problema del cancro appresero la scoperta fatta da Ehrlich ed Apolant, che lo stroma di certi carcinomi, dopo serie di propagazioni ripetute da animale ad animale, aveva dato luogo allo sviluppo di nuovi differenti tumori, e più precisamente di sarcomi trapiantabili. Gli AA. avevano osservato il fenomeno in tre casi distinti, in ognuno dei quali il tumore era stato propagato per un periodo di tempo più o meno lungo ed attraverso numerose generazioni, senza lasciar sospettare in alcun modo di essere un tumore misto.

Nel primo caso si trattava di un carcinoma in parte alveolare, in parte papillare, con stroma maggiormente sviluppato alla periferia; alla prima, seconda e sesta generazione il tumore aveva preso aspetto di carcinoma alveolare con stroma, alla prima e seconda generazione discretamente sviluppato, alla sesta poverissimo; i tumori della settima e successive generazioni sino alla decima non vennero, purtroppo, esaminati; alla tredicesima generazione gli A.A. notarono la comparsa di un sarcoma fusocellulare quasi puro. Avendo conservato parte del materiale della decima generazione poterono constatare, che già sin d' allora si era iniziato lo sviluppo del sarcoma; i tumori di tale generazione erano costituiti da nidi can-

cerigni, separati da un tessuto ricco di cellule grandissime, con nucleo gigantesco e forma fusata, giacenti strettamente le une vicine alle altre. Che si trattasse di tumore misto risultava anche dalla grande ricchezza ed atipia delle mitosi. Il tumore della tredicesima generazione non presentava che residui di tessuto cancerigno; dalla quattordicesima generazione in poi risultarono sarcomi puri, i quali continuano ancor ora ad esser propagati come tali.

Il secondo sviluppo di sarcoma avvenne da una miscela di tumori di quattro stipiti diversi; gli autori ritennero, che il sarcoma si fosse sviluppato dal tumore proveniente dallo stipite N. 7. Un mutamento nello stroma del tumore originatosi dalla miscela trapiantata, potè essere osservato già alla decima generazione per la comparsa di cellule fusiformi; alla quattordicesima, comparve un tumore misto. Le cellule sarcomatose non avevano in questo caso una forma ben determinata, ma aspetto intermedio tra cellule rotonde e cellule fusate. Il tumore misto sviluppatosi corrispondeva esattamente al tipo del *Carcinoma sarcomatodes* di v. Hansemann e rimase poi tale per oltre tre quarti di anno.

Il terzo caso di trasformazione sarcomatosa del tessuto di sostegno si manifestò durante il trapianto del tumore stipite N. 7, che aveva dimostrato fin dalla prima generazione una grandissima attività proliferativa; dopo la quarantesima generazione cominciò a mostrare alcuni mutamenti strutturali nel senso della formazione intorno ai nidi cancerosi solidi, di uno stroma molto ricco; alla sessantottesima generazione si trasformò improvvisamente in tumore misto e nella susseguente in sarcoma puro.

A seguito di accurate ricerche istologiche Ehrlich ed Apolant credettero di poter escludere, che i loro tumori fossero misti sin dal principio e di poter respingere ancora

l' ipotesi che fossero granulomi infettivi. A spiegazione del fenomeno essi proposero nella loro prima memoria questa doppia interpretazione: 1° Nelle serie successive dei trapianti, il metabolismo chimico delle cellule carcinomatose si altera in guisa da dar luogo alla formazione di sostanze capaci di stimolare le cellule connettive dello stroma e di provocare il loro sviluppo metaplastico. 2° Durante la continuata propagazione per innesto, gli elementi connettivali di sostegno trapiantati colle cellule cancerigne, in seguito a numerosi passaggi da un animale all' altro, acquistano un potere di proliferazione così grande da produrre infine un nuovo tumore.

A proposito di questa seconda parte dell' interpretazione di Ehrlich ed Apolant, Bashford fece notare che essa era in contraddizione colle ricerche sopra ricordate, dalle quali risultava che nella propagazione per innesto, lo stroma trapiantato col parenchima dei tumori, degenera. In una successiva memoria gli scienziati tedeschi parvero abbandonare la seconda delle interprezioni proposte, ampliando invece alquanto i confini della prima: la causa delle trasformazioni sarcomatose consistere verosimilmente in un' influenza stimolante, esercitata dalle cellule carcinomatose, in certi stadi del loro sviluppo, sugli elementi connettivali dello stroma.

Movendo da considerazioni d' indole puramente speculativa, Orthner credette di poter sostenere che lo sviluppo del sarcoma fosse da porsi in rapporto ad un esaurimento primitivo dell' energia di accrescimento delle cellule epiteliali; Ehrlich però dimostrando, che gli elementi carcinomatosi potevano essere separati dai sarcomatosi ed ulteriormente propagati, faceva senz' altro cadere la supposizione di Orthner. In un' altra pubblicazione Ehrlich riinsisteva nel concetto di un' influenza stimolatrice delle cellule

carcinomatose soggiaciute ad una specie di alterazione chimica, concetto da lui nuovamente ribadito in una memoria pubblicata più tardi in collaborazione con Apolant: le cellula epiteliali attraverso l' una o l' altra delle loro proprietà chimiche, provocherebbero la trasformazione sarcomatosa dello stroma, in animali predisposti.

Non mancarono d' altro lato, intorno all' interessante fenomeno, critiche e dubbi più o meno gravi. A. v. Hansemann e Schlagenhaufer parve che Ehrlich ed Apolant non avessero sufficientemente provato che i loro tumori non erano, sin da principio, neoformazioni miste; Bashford osservò inoltre che il sospetto che i sarcomi in questione non fossero granulomi infettivi, non poteva essere completamente eliminato, sino a quando il punto di innesto non fosse stato studiato col metodo degli stadi precoci. La prova definitiva della natura veramente sarcomatosa dei nuovi tumori venne data colla dimostrazione di processi metastatici a sviluppo progressivo, originatisi da cellule neoplastiche embolizzanti rami dell' arteria polmonare; la presenza di fibrille collagene tra le cellule, in noduli secondari intravascolari, comprovava la loro origine connettina (Haaland).

I casi di trasformazione sarcomatosa di Loeb, Liepmann e Lewin

Poco dopo la pubblicazione della prima memoria di Ehrlich ed Apolant, Leo Loeb descrisse un altro caso di trasformazione sarcomatosa del tessuto di sostegno, manifestatasi sin dal primo trapianto di un carcinoma della ghiandola sotto-mascellare di un topo giapponese. Secondo Haaland, contro l' opinione dello stesso autore, non si può escludere che si trattasse in questo caso di un tumore misto sin da principio. Successivamente Liepmann e Lewin descrissero ognuno un caso di sviluppo di sarcoma in tumori trapiantabili; la trasformazione sarcomatosa dello stroma

si manifestò nel caso di Liepmann all' ottavo passaggio di un carcinoma del topo, studiato originariamente da Michaelis. Lewin osservò il fenomeno alla quinta generazione dell' adeno-carcinoma del ratto, già precedentemente ricordato, il quale presentò contemporaneamente caratteri di di cancro epiteliale con zone di cheratinizzazione. L' A. sostenne, senza però darne alcuna dimostrazione positiva, che le cellule sarcomatose derivano da una trasformazione degli elementi epiteliali. È bene ricordare a tale proposito che Orth, esaminati i preparati di Lewin, ebbe a dichiarare di non essere stato convinto della presenza di un vero sarcoma, essere egli piuttosto incline a considerare la proliferazione connettivale osservata dall' A., come un tessuto di granulazione.

Le osservazioni di Haaland

La questione era all' incirca a questo punto quando Haaland pubblicava la sua monografia " Contributions to the study of the development of sarcoma under experimental conditions ". L' importante osservazione di Ehrlich ed Apolant mentre aveva destato da un lato il più vivo interesse, aveva d'altra parte sollevato quesiti e dubbi gravissimi, che le successive osservazioni non erano valse nè a risolvere nè a dirimere. Nel maggior numero dei casi il fenomeno si era presentato quasi inaspettatamente, in materiale più o meno incompleto: Solo in uno dei casi di Ehrlich era stato possibile ricuperare più tardi lo stipite carcinomatoso, Il dibattito aveva dovuto svolgersi quindi di necessità sui semplici dati di esami istologici generali dei tumori trapiantati ed erasi reso evidente quindi che un' ulteriore discussione in proposito sarebbe tornata vana, se non fatta in base a nuove ricerche, nelle quali si fosse tenuto stretto conto dal modo di comportarsi dello stroma nella successione dei trapianti.

La possibilità di condurre a termine felicemente una tale ricerca, fu offerta ad Haaland, non solo dall' occasione fortuita di un adeno-carcinoma (N. 37), il quale nelle serie successive di propagazioni per innesto diede luogo allo sviluppo di 9 ceppi sarcomatosi, ma sopratutto dal fatto che egli si trovava in un Istituto , ad organizzazione perfetta. Di ciò l' A. si è reso esatto conto e nella sua memoria , invero , prima di addentrarsi nella trattazione diretta del difficile tema, insiste su questi tre punti : " 1) Non esistono " lacune nel nostro materiale ; il tumore primitivo (stipite) " fu esaminato in due diverse riprese e ne venne conservata " ogni volta una larga sezione ; nelle successive generazioni " altrettanto venne fatto per ogni tumore destinato al tra- " pianto ; tutti i topi con tumore originatisi da tale stipite " se morti accidentalmente, vennero conservati *in toto* in " formalina: – 2) Il tumore primitivo ed uno della quarta " generazione (molto tempo cioè avanti la comparsa del " primo caso di trasformazione sarcomatosa) erano stati " esaminati secondo il metodo dagli stadi precoci ; noi ab- " biamo avuto così nel modo di comportarsi del tumore al " principio del trapianto, un termine di paragone pei mu- " tamenti che si presentarono negli stadi successivi. – 3) Il " nostro carcinoma non è andato perduto durante lo svi- " luppo del sarcoma ; poichè la trasformazione sarcomatosa " non si è presentata in tutti i ceppi, noi abbiamo potuto " continuare nel trapianto separato di quelli carcinomatosi. " – 4) L' abitudine costante nell' Instituto Imperiale d' esa- " minare una sezione completa d'ogni tumore, prima di ese- " guirne il trapianto, ci ha permesso, ogni qualvolta si pre- " sentarono mutamenti in questo o quel punto, d' isolare " la parte interessante e di studiare il modo di comportarsi " dei suoi componenti col metodo degli stadi precoci ".

Prendendo le mosse da così importanti premesse, Haa-

land è venuto naturalmente a trovarsi nella necessità di fare un grande piano di ricerca la cui esecuzione pratica dovette richiedere un'enorme energia di lavoro ed una infaticata pazienza d' osservazione. Riferire qni sistematicamente intorno a tutti i particolari problemi ai quali egli ha creduto di rivolgere la propria attenzione, è pressochè impossibile : il lettore potrà trovare nella monografia di Haaland, più convenientemente esposte e splendidamente illustrate da numerosissimi disegni e riproduzioni fotografiche, tutte le notizie riguardanti la struttura del tumore primitivo e delle successive generazioni carcinomatose, i primi casi di sviluppo di sarcomi, lo svolgersi progressivo delle trasformazioni sarcomatose in condizioni naturali od artificialmente modificate, lo studio delle alterazioni dello stroma di ceppi carcinomatosi, specialmente in vecchi tumori, i susseguenti casi di sviluppo di sarcoma con particolare riguardo ai fenomeni messi in rilievo dall' esame dei punti d' innesto (stadi precoci), i caratteri biologici di ceppi carcinomatosi, misti e sarcomatosi.

A me preme piuttosto ricordare pel loro carattere generale le conclusioni tratte dall'A. da questi diversi ordini di ricerche. Egli stesso ha creduto di riassumere i propri risultati riproponendo uno per uno i seguenti quesiti :

1) I tumori simili ai sarcomi, sviluppatisi durante la propagazione successiva di stipiti carcinomatosi, sono vere neoformazioni maligne o granuloni infettivi o l'espressione di semplici proliferazioni connettivali manifestatesi intorno a nidi cancerosi ?

Studiando gli stadi precoci di sarcomi puri si può constatare, che i nuovi tumori derivano interamente dalla moltiplicazione degli elementi trapiantati, mentre il circostante tessuto connettivo dell' ospite non fornisce, che la trama fibro-vascolare di sostegno ; il processo corrisponde

a quando succede nell'innesto di carcinomi ed è affatto diverso da ogni reazione provocata da agenti infettivi.

In tutti gli stadi di sviluppo del tumore in questione si può osservare la formazione di metastasi specialmente nei polmoni; ogni nodulo secondario si origina da gruppi di cellule sarcomatose, embolizzanti piccoli vasi sanguigni. Nel loro sviluppo le metastasi ripetono il processo osservato negli stadi precoci, anche quando i tumori dai quali si originano sono ancora misti a residui carcinomatosi e si trovano in periodi di grande polimorfismo cellulare.

Un sarcoma primitivo del topo, descritto dal Murray, si è comportato nel suo accrescimento progressivo ed infiltrativo, nelle sue recidive e nella formazione di metastasi, in tutto identicamente ai sarcomi sviluppatisi in condizioni sperimentali.

Si può quindi ritenere come comprovato, che i tumori in questione sono vere neoformazioni maligne, non sono nè granulomi infettivi nè semplici proliferazioni connettivali.

2) È giustificato il chiamare i tumori in parola " sarcomi " nel senso che questo termine ha in patologia umana, cioè di tumori di origine connettivale?

Astrazion fatta dai caratteri morfologici degli elementi costitutivi di tali tumori, caratteri i quali d' altra parte non possono essere considerati come privi di significato, la dimostrazione di fibrille collagene endo ed extra-cellulari offrono una riprova dell'origine connettivale di tali elementi e giustificano la denominazione usata.

3) È ammissibile la supposizione fatta da Sticker, che i sarcomi osservati siano tumori spontanei sviluppatisi accidentalmente in alcuni degli animali usati pei trapianti?

Quando si tenga presente la straordinaria rarità dei sarcomi sporadici del topo — nella letteratura non ne sono

ricordati che tre casi, uno di Jensen, uno di Ehrlich ed uno di Murray — quando si rifletta all'estrema difficoltà incontrata dai vari ricercatori nella propagazione di tali tumori spontanei, riuscita positiva solo pel sarcoma di Murray, risulta evidente la poca sussistenza della supposizione di Sticker.

Alla rarità e difficile trapiantabilità del sarcoma spontaneo, fanno contrasto la relativa frequenza di sarcomi sviluppatisi durante la propagazione di carcinomi del topo e le alte percentuali positive, nonchè la rapidità di sviluppo di questi ultimi.

Infine lo studio minuto del modo d'iniziarsi della trasformazione sarcomatosa come fu fatto da Haaland esclude ogni possibilità di combinazioni fortuite od accidentali.

4) Si può escludere l'altra supposizione fatta da v. Hansemann e da Schagenhaufer, che i tumori, nei quali si ebbe lo sviluppo di sarcomi, fossero misti sin da principio?

L'esame istologico di ogni tumore delle diverse serie prima di eseguirne il trapianto, lo studio completo e minuzioso fatto da Haaland dai fenomeni svolgentisi nei punti d'innesto dei diversi ceppi carcinomatosi, sia quando essi erano ancora puri, sia quando lasciarono solamente sospettare alterazioni d'indole sarcomatosa dello stroma, per ultimo il confronto fatto col modo di comportarsi nei successivi trapianti di un carcinoma veramente misto sin dall'origine *(Carcinoma sarcomatodes)*, sono già argomenti sufficienti per far ritenere come privo di fondamento il dubbio sollevato dai precipitati autori. Elementi, i quali per un qualche loro carattere potessero essere ritenuti come sarcomatosi, non vennero osservati prima che la trasformazione sarcomatosa s'iniziasse, nè nel tumore stipite primitivo, nè nelle susseguenti generazioni sarcomatose. I ceppi carcinomatosi, propagati dopo che la menzionata trasformazione

erasi già manifestata in altri, non lasciarono in alcun modo sospettare di essere tumori misti. Se si volesse anche supporre, che elementi sarcomatosi si trovavano già nel tumore stipite, si dovrebbe per lo meno ammettere, che essi poterono persistere ed essere trapiantati per molte generazioni, in un caso per un anno e mezzo, senza dare in alcun modo segno apprezzabile della loro esistenza.

5) È pensabile che elementi sarcomatosi derivino da una diretta trasformazione delle cellule epiteliali?

Haaland sostiene giustamente, che una simile supposizione può essere senz'altro scartata. Non esiste alcun processo metaplastico analogo di trasformazione diretta di tipici elementi epiteliali, in altrettanto tipici elementi connettivali; la trasformazione sarcomatosa è avvenuta sempre, dal principio alla fine del processo, nel tessuto interstiziale dei diversi ceppi carcinomatosi; le cellule carcinomatose possono talvolta durante lo sviluppo del sarcoma assumere forme ed aspetti pei quali riesce difficile, forse, distinguerle da elementi sarcomatosi veri, ma questi insolite variazioni del tipo morfologico delle cellule epiteliali, si presentano solamente quando lo sviluppo del sarcoma si è già manifestato da tempo e la trasformazione del tumore è ai suoi ultimi stadi.

6) Come mai avviene, che elementi i quali non hanno per lungo tempo manifestato alcun carattere di malignità si trasformino in cellule sarcomatose?

Con quest'ultima domanda, eliminati in forma preliminare i dubbi, i quali potevano oscurare e rendere vana ogni discussione, Haaland affronta direttamente la difficile questione dello sviluppo del sarcoma in condizioni sperimentali. Prima di dare una risposta, frutto delle sue minuziose ricerche l'A. ha creduto di richiamare, per chiarezza, i seguenti punti:

*a)* Nel tumore stipite " 37 " non è stato possibile cogli ordinari mezzi d'indagine, ne' in principio, ne' per un certo numero di generazioni, rilevare indizio alcuno di una trasformazione sarcomatosa.

*b)* Seguendo accuratamente i diversi stadî, pei quali il tumore è passato si è potuto stabilire, che ve ne sono stati alcuni ben precisati, e precendenti quelli della trasformazione sarcomatosa, nei quali lo stroma dei tumori divenne più ricco di elementi. Studiando le modificazioni dei punti d'innesto pei tumori, i quali si trovavano in tali stadî pre-sarcomatosi, fu possibile persuadersi, che in singoli casi alcuni degli elementi dello stroma non degeneravano come avviene di solito, ma erano divenuti trapiantabili.

*c)* Tumori con stroma abbondante e ricco di cellule poterono essere propagati senza che si osservasse una reale trasformazione sarcomatosa. Lo sviluppo di sarcomi, comparativamente all'enorme numero di casi esaminati, avvenne solo per pochissimi tumori. È bene però mettere in rilievo, che il fenomeno si osservò quando i carcinomi si trovavano in una fase negativa del loro sviluppo, contraddistinta da scarsa energia di accrescimento e da basse percentuali d'attecchimento; d'altro lato in carcinomi, già trasformatisi in tumori misti, gli elementi epiteliali possono riprendere il sopravvento sui connettivali (sarcomatosi), dando luogo alla ricomparsa del quadro primitivo di ordinari carcinomi. Ciò potrebbe stare ad indicare l' esistenza di un rapporto tra diminuita energia di sviluppo dei carcinomi e trasformazione sarcomatosa.

*d)* Negli ultimi casi di sviluppo di sarcomi, la trasformazione s'iniziò nelle parti centrali dei tumori, ove ordinariamente si presentano alterazioni sclerotiche dello stroma.

*e)* Al principio della trasformazione sarcomatosa, gli elementi, i quali hanno assunto caratteri di malignità, non

possiedono un grande potere di proliferazione e di sviluppo; esso si manifesta solo in seguito, negli stadî successivi.

*f)* Stando ai risultati di un particolare gruppo di ricerche non risulta, che la durata dello sviluppo abbia nella produzione del fenomeno un' influenza maggiore di altri fattori, connessi essenzialmente alla propagazione dei tumori in sempre nuovi animali.

Tenendo presente tutte queste diverse considerazioni, la conclusione generale che risulta dalle ricerche di Haaland potrebbe essere così espressa: *Lo sviluppo di sarcomi in condizioni sperimentali non è dovuto, nè all' azione di agenti parassitari, ne' d' irritanti estranei, ne' a concomitanze accidentali, ne' alla preesistenza di tessuto sarcomatoso sfuggito all'osservazione, ne' ad una metaplasia di elementi carcinomatosi in sarcomatosi, ma ad una trasformazione di elementi dello stroma, i quali, in seguito a particolari modificazioni biologiche, la cui natura non è al presente determinabile, acquistano dapprima la capacità di sopravvivere al trapianto e di adattarsi a nuove condizioni di vita, poi lentamente assumono un maggiore potere di resistenza e di accrescimento, per ultimo distinti caratteri di malignità. È probabile che le facoltà rigenerative delle cellule biologicamente alterate dello stroma, vengano accresciute dallo stimolo continuato che su loro esercitano gli elementi carcinomatosi.*

Il modo di svilupparsi del sarcoma in condizioni sperimentali permette forse un più chiaro intendimento dell'irritazione cronica, come fattore mediato nell' origine delle neoformazioni maligne; è pensabile che gruppi di cellule per continue od intermittenti, ma frequentemente ripetute incitazioni del loro potere rigenerativo, possano, in *alcuni casi,* alterarsi nelle loro proprietà biologiche in guisa d'assumere grandi capacità proliferative e svincolarsi quindi dalle forze normali regolatrici dell' organismo.

Il caso di trasformazione sarcomatosa di Russel

Queste importanti considerazioni di Haaland hanno trovato di recente conferma in un altro caso di trasformazione sarcomatosa, osservato nel laboratorio di Bashford, da Russel, dello stroma del carcinoma emorragico " 100 ". Il modo di comportarsi del tumore di Russel non è in verità identico a quello di Haaland : mentre nel caso di quest'ultimo la trasformazione sarcomatosa si manifestava più facilmente per serie di ripetuti passaggi da animale ad animale , in quello di Russel sembra accada precisamente il contrario ; lo sviluppo del sarcoma si può ottenere ogni qualvolta i tumori siano mantenuti negli stessi animali per circa 50 giorni. Estirpando i tumori precocemente, Russel non ha ottenuto che carcinomi puri ; altrettanto succede con rapidi passaggi da un animale all'altro ; lasciando invece che i tumori continuino a svilupparsi per lungo tempo in uno stesso animale , si presentano dapprima neoformazioni miste , poi sarcomi puri. Anche in questo caso però lo stimolo continuato degli elementi epiteliali sui connettivi dello stroma , sembra avere parte notevole nella produzione del fenomeno.

Maggiori particolari sulle interessanti osservazioni di Russel non mi credo autorizzato a ricordare nella presente relazione : il caso fu studiato a Londra durante la mia permanenza nel laboratorio di Bashford , ma l' autore, per quanto almeno me ne risulti al presente, non ne ha fatto che una semplice comunicazione e la memoria completa sull'argomento è ancora in corso di stampa [1]).

---

[1]) Durante la correzione delle bozze di stampa della presente relazione è giunto a mia conoscenza che la memoria di Russel B. R. G. — Sarcoma development occurring during the propagation of a haemorrhagic adeno-carcinoma of the mamma of the Mouse — è stata ormai edita dal Journal of Pathology a. Bacteriology, Vol. XIV , pagina 344, 1910.

## C.

### La guarigione spontanea dei tumori trapiantabili.

Tra i principali fenomeni messi in luce dalla propagazione sistematica per innesto dei tumori maligni, merita ancora speciale considerazione quello della guarigione spontanea. L'importanza di un accurato esame di tale fenomeno consiste a mio credere essenzialmente in ciò, che gli animali in seguito al riassorbimento di una data neoproduzione maligna, restano spontaneamente immuzzati contro successive inoculazioni dello stesso neoplasma.

Prima di esporre quanto in merito a questo particolare problema si è potuto sino ad ora positivamente assodare, conviene premettere alcune considerazioni generali. La guarigione spontanea in tumori trapiantati, è un fatto che può dirsi abbastanza comune; quando specialmente essi si trovano nella fase negativa del loro sviluppo, il fenomeno sembra ricorrere con una notevole frequenza; il riassorbimento invece di neoplasmi sporadici è negli animali d'esperienza rarissimo.

È bene, per un migliore intendimento del fenomeno, che l'esistenza di questo contrasto sia tenuta chiaramente presente; esso ci permette anzitutto di riaffermare ancora una volta il principio, che i due fattori origine ed accrescimento del cancro sono da considerarsi come affatto distinti; la guarigione spontanea di un tumore trapiantato non rappresenta in ultima analisi che una lenta, forse particolare forma di degenerazione, di elementi, i quali nel decorso del *loro sviluppo*, per cause non ancora determinabili, si trovano in una fase di minima energia proliferativa. In secondo luogo esso ci autorizza nuovamente a ritenere i tumori del topo, come affatto comparabili a quelli

dell' uomo ; la grandissima rarità della guarigione spontanea di tumori sporadici dei comuni animali d' esperienza, ha il suo riscontro, nell' analoga già antichissima osservazione fatta dalla patologìa umana.

D' altro lato uno studio accurato del fenomeno in parola , si offriva naturalmente come un giusto mezzo , non tanto per una più esatta valutazione di processi sia pur molto infrequenti dell' uomo , quanto per una più positiva e più diretta analisi del meccanismo dell' immunità pel cancro. Fu per queste ragioni che Bashford nel febbraio 1909 mi propose ed io accettai con piacere, di fare oggetto di una serie di ricerche il particolare problema della guarigione spontanea.

Dell'argomento già si erano occupati Gaylord, Clowes e Baeslack, Bashford, Murray e Cramer. Gaylord, Clowes e Baeslak in una breve comunicazione preventiva del gennaio 1905, avevano fatto rilevare, che in tumori, i quali andavano riassorbendosi, si poteva osservare una forte proliferazione connettivale, accompagnata da una notevole infiltrazione parvicellulare. Successivamente *B*ashford, Murray e Cramer avevano data una più esatta descrizione dei processi svolgentisi nelle vicinanze di carcinomi del topo , in via di guarigione spontanea ; essi notarono pure una forte proliferazione connettivale ed inoltre misero in rilievo la presenza di un gran numero di macrofagi , di cellule giganti, di stravasi sanguigni ; in complesso un quadro il quale non differiva sensibilmente da quello, da essi o provocato sperimentabilmente in alcuni tumori trapiantabili del topo, sia mediante il radio, sia con soluzioni radio-attive, sia coll'iniezione di dosi tossiche di adrenalina. In una susseguente pubblicazione Gaylord e Clowes ridescrissero all'incirca gli stessi fatti, insistendo particolarmente sull'infiltrazione parvicellulare.

Tenute presenti le osservazioni dei menzionati A. A., mi parve che ulteriori ricerche in proposito dovessero avere di mira questi diversi quesiti : 1) In che consistesse la più volte menzionata proliferazione connettivale. 2) Quali elementi forsero stati compresi nel termine generale, infiltrazione parvi-cellulare. 3) In quali proporzioni i diversi elementi connettivali prendessero parte al processo e quali rapporti decorressero durante tutto il suo svolgimento, sia tra questi ultimi e le cellule dei tumori progressivamente regredienti. 4) Infine se durante la guarigione spontanea potessero essere sorprese alterazioni apprezzabili nel rimanente tessuto connettivo sottocutaneo degli animali d' esperienza , in punti molto distanti dalla sede della neoproduzione.

L'esame, fatto a titolo di orientamento , di un certo numero di tumori i quali andavano riassorbendosi, mi persuase subito della necessità d'ingrandire il piano delle ricerche da instituirsi ; ogni discussione in merito ai fatti osservati sarebbe riuscita priva di fondamento, quando non si fossero fissati in forma preliminare i seguenti punti : a) Quali elementi potevano essere ritenuti come costituenti ordinari del tessuto connettivo sottocutaneo di topi normali. b) Quale fosse, secondo i più recenti ed importanti lavori sul tessuto connettivo in generale, la terminologia da usarsi pei diversi elementi, onde raggiungere la maggiore chiarezza e precisione possibile nella descrizione di loro eventuali mutamenti patologici. c) Come si comportasse il tessuto connettivo di animali normali , sia nei primi stadi del trapianto, sia durante il successivo sviluppo di tumori facilmente propagabili.

I particolari risultati di questi diversi ordini di ricerche furono da me minutamente esposti in una particolare memoria, sicchè sembrami più corrispondente al carattere

generale di questa relazione il limitarmi a ricordarne semplicemente le conclusioni: È d'avvertirsi soltanto ancora, che per ragioni d'opportunità, le mie osservazioni dovettero restringersi ai carcinomi del topo.

Le deduzioni, che ho creduto di poter trarre dallo studio analitico del fenomeno della guarigione spontanea, potrebbero essere così riassunte:

1) Tenuto presente il modo di costituirsi ed i caratteri strutturali dello stroma di carcinomi trapiantabili ed a sviluppo progressivo, avuto riguardo al fatto, messo in luce dalle ricerche sperimentali sul cancro, che l'immunità (vedi il seg. capitolo) può essere conferita solo a mezzo di elementi, i quali non siano alterati in alcun modo nelle loro proprietà vitali, si può ritenere come verosimile, che l'iniziarsi della guarigione spontanea nei carcinomi del topo consista essenzialmente in una particolare forma di degenerazione, da non confondersi con ordinari processi di necrosi, di un numero più o meno grande di elementi parenchimali del tumore stesso.

2) In corrispondenza ai punti degenerati si costituisce, con grande rapidità, un tessuto di reazione, il quale consta eminentemente d'accumuli di linfociti e “*Plasmazellen*”, di corpuscoli rossi stravasati, di rari macrofagi (punti di guarigione parziale). Poco a poco altre parti di tumore cadono in degenerazione; contemporaneamente, forse per influenza dei corpuscoli rossi stravasati, fors'anche di altri elementi (linfociti ?), si manifesta un'ulteriore proliferazione di cellule connettive. Vengono a formarsi in questa guisa nuovi punti di guarigione parziale, mentre lo stroma del tumore assume un sempre più ampio sviluppo; esso non risulta più, come in tumori ad accrescimento progressivo, d'ordinari elementi connettivali (fibroblasti, “*Wanderzelten*” etc.) ma altresì da una grandissima quantità di linfotici e

" *Plasmazellen* " il cui numero aumenta, *pari passu*, coll'estendersi della degenerazione a nuove parti del tumore.

3) Il tessuto di reazione vien presto attraversato da un gran numero di capillari neoformati ; le masse necrotiche, le quali già occupavano le parti centrali del tumore sono rapidamente riassorbite ; si presentano numerose cellule polinucleate gigantesche e macrofagi i quali inglobano per un processo di fagocitosi i resti delle cellule degenerate, dei globuli rossi caduti più o meno in disfacimento; le " *Mastzellen* ", le quali già si trovavano nell' antico stroma sembrano soggiacere pure a processi degenerativi.

4) Per gradi successivi il processo di guarigione raggiunge così la sua massima intensità ; del tumore non residuano che porzioni isolate e racchiuse in un giovane tessuto di reazione, che le cellule parenchimali, sebbene mostrino ancora qualche segno di vitalità (rare cariocinesi), non possono ormai più superare.

5) Gli ultimi stadi offrono il quadro dell'organizzazione di un " *Caput mortuum* " e la guarigione spontanea del tumore perde i suoi caratteri, per ricordare sempre più un ordinario processo di cicatrizzazione. Collo scomparire delle ultime cellule parenchimali, anche il numero dei linfociti comincia tosto a diminuire : in parte essi degenerano in sito ed i loro resti vengono inglobati dai macrofagi ; in altra piccola parte rimangono nel tessuto come elementi duraturi della futura cicatrice ; i rimanenti, e sono i più, scompaiono senza che si possa stabilire nettamente per qual via ; non si esclude che essi ritornino nella circolazione o indirettamente a mezzo dei linfatici o direttamente attraverso le pareti dei vasi. Le " *Plasmazellen* " si distruggono lentamente in sito. I fibroblasti , le " *Wanderzellen* " ed i leucociti a nucleo [1]) polimorfo prendono il so-

---

[1]) I luecociti a nucleo polimorfo sono i costituenti normali del tessuto connettivo sottocutaneo del topo.

pravvento su tutti gli altri elementi e costituiscono in breve un tessuto cicatriziale il quale poco a poco assume tutti i caratteri dell'ordinario tessuto connettivo del topo.

6) Le modificazioni del tessuto connettivo, che si osservano nei topi durante il riassorbimento di carcinomi trapiantabili, non differiscono essenzialmente da quelle descritte come un indice di guarigione spontanea da Orth e dai suoi scolari Deneke, Becher e Schwarz, in epiteliomi dell'uomo, nonchè da quelle osservate nei rari carcinomi umani guariti in seguito ad esposizione ai raggi Röntgen.

7) *Nel tessuto adiposo e sottocutaneo di topi con tumori in via di guarigione spontanea, in punti lontanissimi dalla sede dei tumori stessi ed in un'epoca, la quale corrisponde alla massima intensità della reazione locale, si possono osservare* " Plasmazellen „ *sia isolate, sia riunite in gruppi od accumuli, sia in forma d' infiltrazione perivasale. Questo fatto non si verifica mai nè in topi normali, nè in quelli con tumori a sviluppo progressivo; non si è potuto accertarlo neppure in quegli animali, in cui tumori si erano già quasi completamente riassorbiti.*

8) Non si può al presente nè escludere, nè affermare, se contemporameamente alla comparsa della " *Plasmazellen* „ nel connettivo dei topi, si manifesti anche un aumento nel numero dei linfociti, i quali ne sono già uno dei costituenti normali.

9) *La guarigione spontanea dei carcinomi del topo, non può essere considerata come un fenomeno puramente locale; l'osservazione obbiettiva dei fatti lascia ritenere, che ad essa per lo meno si accompagnino processi reattivi generali di tutto l'apparato connettivale sottocutaneo del topo stesso.*

---

## IV.

# IL PROBLEMA DELL'IMMUNITÀ PEL CANCRO

Nel presente capitolo verranno di sovente ripetuti i termini, immunità, resistenza, animali immuni, ecc.; è bene premettere, che tali termini non hanno il valore che si è soliti attribuir loro nelle ricerche batteriologiche; significano solamente che gli animali d' esperienza vennero modificati in guisa, che l' innesto fatto in essi di cellule intatte di tumori, non è seguito da alcun sviluppo. È bene ricordare ancora, che nelle ricerche, argomento del presente capitolo, sono di capitale importanza: l' uniforme suddivisione del materiale d' inoculazione, le dosi usate le quali debbono essere chiaramente indicate nei protocolli d' esperienza, la razza, l' età, il peso, la sanità generale degli animali immunizzati e dei rispettivi controlli. Nei protocolli d' esperienza infine, debbono essere ricordati gl' intervalli di tempo decorrenti tra precedente trattamento a scopo immunizzante ed inoculazione successiva di tumore.

Ho già ricordato nelle pagine precedenti che durante il trapianto dei tumori si ha in generale un numero più o meno grande di risultati negativi e che questo numero è massimo nella prima inoculazione di tumori spontanei. Ho pure accennato alla rarissima evenienza d'inoculazioni negative sin da principio ed in modo assoluto. Di solito anche in animali negativi (detti per convenzione naturalmente immuni o naturalmente resistenti) havvi un breve sviluppo, dopo di che il tumoretto formatosi, si riassorbe e

scompare (fenomeno dello sviluppo mancato od abortivo). Se in questi animali si pratica dopo un certo lasso di tempo, corrispondente in generale a quello necessario pel completo riassorbimento del noduletto primitivo, una seconda inoculazione dello stesso materiale usato precedentemente, o non si ottiene alcun sviluppo od uno sviluppo parziale o limitato ad un numero piccolissimo di animali; laddove in serie di controllo si osserva invece una percentuale positiva più o meno alta, con corrispondente energia di sviluppo. Gli animali, nei quali lo sviluppo non ha luogo, diconsi resistenti od immuni.

Dopo la seconda inoculazione si può farne una terza a seguito della quale l' immunità o resistenza viene ad accrescersi. Il sistema delle ripetute inoculazioni di uno stesso tumore, in animali che si sono dimostrati resistenti ad un primo trapianto, ha costituito, da Jensen in poi, uno dei più comuni metodi per preparare serie di animali altamente resistenti: il metodo può essere detto dell' immunizzazione attiva; la resistenza raggiunta dagli animali a seguito di ripetute inoculazioni dello stesso tumore, immunità acquisita.

Per merito di Bashford e dei suoi collaboratori noi possediamo oggigiorno un altro metodo d' immunizzazione attiva contro il cancro e precisamente quello dell' inoculazione di sangue defibrinato. Infine devesi qui ricordare il fatto, osservato pel primo da Schöne, che l' immunità può essere conferita agli animali, anche inoculando loro emulsioni di embrioni della loro stessa specie. Se e sino a qual punto anche singoli organi, p. es. di topo, abbiano un potere immunizzante contro tumori di questi animali vedremo più innanzi.

Queste diverse osservazioni, oltre ad essere interessanti di per sè, hanno permesso d' instituire nuove importantissime ricerche, delle quali farò più innanzi parola. Nell' in-

terpretazione dei risultati, però, i singoli ricercatori non hanno ancora raggiunto un completo accordo. Ho creduto pertanto opportuno di enunciare rapidamente i singoli fatti affinchè essi ci servano quasi di guida nell' esame di questioni, le quali, come vedremo, sono tutt' altro che semplici.

## *A.*

## Specificità della resistenza.

Specificità animale

Le prime divergenze sono sorte a proposito dell' immunizzazione con tumori, più precisamente sulla specificità della resistenza dopo il riassorbimento dei tumori stessi. che cancri di una data specie di animali non siano trapiantabili in quelli di un' altra, ho già ricordato nel capitolo precedente ; le ricerche sperimentali hanno dimostrato altresì, che l' inoculazione di un tumore di specie diversa, non vale a proteggere gli animali contro tumori della stessa loro specie ; il precedente trattamento di una serie di topi con un carcinoma, per es. di cane , non vale a proteggerli contro una successiva inoculazione di carcinoma del topo. Contro questo fatto non starebbe che una sola osservazione, d'altra parte sinora non confermata , di Lewin, secondo il quale sarebbe possibile un' immunizzazione crociata tra tumori di topi e ratti.

Specificità della resistenza dopo il riassorbimento di tumori

La specificità dell' immunizzazione non solo riguarda la specie dell' animale dal quale il tumore provenie, ma anche, secondo Bashford, il tessuto stesso , in quanto il riassorbimento di materiale cancerigno, vale a proteggere contro successive inoculazioni della stessa neoformazione ; solo in grado minore contro altri neoplasmi istologicamente simili, meno o punto contro tumori istologicamente diversi. Per

esempio una precedente inoculazione di un carcinoma della ghiandola mammaria del topo, può, secondo Bashford, rendere i topi spesso completamente immuni contro lo stesso carcinoma; in grado minore contro altri carcinomi sia pure mammari; non conferisce alcuna resistenza contro sarcomi.

La « Panimmunità » secondo Ehrlich

Secondo Ehrlich invece la protezione avrebbe carattere generale, cioè topi immunizzati contro un carcinoma del topo, lo sarebbero anche contro altri carcinomi, nonchè contro il sarcoma e viceversa. Il concetto di questa forma generale di protezione, indicata da Ehrlich col nome di *Panimmunità*, ad onta delle numerose obbiezioni, che da varie parti gli sono state fatte, venne, anche di recente, strenuamente difeso dal suo autore. Egli stesso ha così riassunto il proprio pensiero: " una resistenza molto alta " preesiste già in quegli animali che vennero inoculati con " esito negativo, con tumori altamente virulenti [1]) (animali " nulli); solo in rarissimi casi riesce in questi animali il " trapianto di nuovi tumori; cioè la preinoculazione con " carcinomi, protegge tanto contro il sarcoma quanto con- " tro il carcinoma e viceversa.... esiste quindi in questi " limiti una Panimmunità per le neoformazioni maligne, " limiti nei quali si può far stare anche il condroma ".

Anche Bashford, Murray ed Haaland sono nuovamente tornati sull' argomento, sostenendo in base a numerose sperienze che l' esistenza della Panimmunità non può essere

---

[1]) È bene ricordare qui nuovamente che Ehrlich intende per tumori altamente virulenti solo quelli, nei quali siano sviluppati al massimo e durevolmente queste tre qualità: 1) Energia di proliferazione misurata in rapidità di sviluppo. 2) Trapiantabilità esprimibile in percentualità positive. 3) Capacità di rendere negativa una seconda inoculazione (proprietà erettiva od esaustiva).

ammessa che in un senso molto più ristretto di quello sostenuto da Ehrlich; l'inoculazione di una neoformazione qualsiasi di topo provoca, secondo gli AA., in topi normali, un aumento della resistenza generale contro successive inoculazioni, ma solo in quanto il tumore stesso è, in ultima analisi, tessuto di topo; essi però ritengono per fermo, che dopo il riassorbimento di elementi di un dato tumore insorga una più forte protezione, che è specifica e vale sopratutto contro lo stesso tumore, come è dimostrato da rigorose ricerche quantitative con contemporaneo riguardo all' età degli animali. " Ehrlich ha mostrato — dicono " Bashford, Murray ed Haaland — che il riassorbimento di " grandi quantità di un'emulsione di un tumore spontaneo, " provoca un evidente innalzamento della resistenza contro " successive inoculazioni di tumori. Nei casi nei quali sono " state usate primitivamente grandi dosi di tumori spon- " tanei, noi possiamo confermare le osservazioni di Ehrlich. " Se però la dose immunizzante non è più grande di 0,10 " ccm., l'effetto è spesso quasi trascurabile ed occasionale; " se la seconda inoculazione poi, segue la prima dopo un " lungo intervallo di tempo, può essere osservata una " ipersensibilità (favorito sviluppo degli innesti). Se noi " confrontiamo questa forma di protezione ottenuta con " tumori spontanei coll' effetto immunizzante delle stesse " quantità di tessuti normali si può trarne la conclusione " che il tumore spontaneo, con grande verosimiglianza, " agisce prima come tessuto di topo, poi come cancro. "

L'argomento è stato trattato di recente anche da Moreschi. Nel suo lavoro, *Ueber hemmende u. begünstingende Wirkung des Tumorwachstums* " l'A. dice che la preinoculazione di topi con un sarcoma del ratto, se l'intervallo di tempo tra pre- e rinoculazione, è di 22 - 28 giorni, provoca una chiara immunità contro i carcinomi 11 e 115

di Ehrlich. In ordine all'argomento che stiamo trattando, l'osservazione avrebbe avuto un grande valore, anche perchè si tratterebbe d'immunità provocata non solo con un sarcoma contro carcinomi, ma con un tumore eterogeneo. È perciò tanto più da lamentare che l'A. non ci abbia detto in proposito, che quanto ho sopra riferito, oltre ed una piccola tabella, dalla quale non risulta, nè l'età degli animali usati, nè la dose del materiale inoculato; solo a pagina 676 l'A. dice di avere limitato le dosi tra 0,15 e 0,2 cm. (forse ccm. ?): egli si riferisce però alla ghiandola mammaria del topo, colla quale vennero fatte altre sperienze; il lettore rimane quindi nel dubbio, se le cifre ricordate si riferiscano pure al sarcoma del ratto. Ricerche così delicate avrebbero ricevuto da una maggiore esattezza, un più positivo valore.

La considerazione obbiettiva dei fatti, farebbe quindi propendere pel modo di vedere di Bashford, nel senso, che tenuto conto delle riserve fatte circa le dosi del materiale e l'età degli animali, le inoculazioni di un dato tumore proteggono in generale contro lo stesso tumore, solo parzialmente o punto contro la riinoculazione di neoplasmi istologicamente ed istogeneticamente diversi.

Specificità della resistenza dopo il riassorbimento di tessuti normali

Preinoculazioni di sangue.

Alla questione della Panimunità, segue naturalmente quella della specificità della resistenza dopo il riassorbimento di tessuti normali. Tale questione è stata recentemente ritrattata da Bashford, Murray ed Haaland; essi ricordano come già fin dal 1904 Bashford, Murray e Cramer avessero rivolta la loro attenzione agli effetti del riassorbimento di sangue di topo, inoculato in topi normali; queste ricerche dimostravano che il sangue di topi normali era capace di rendere gli animali stessi immuni contro il carcinoma di Jensen, mentre il sangue di altre specie di animali non possedeva questa proprietà. Un'ulteriore ana-

lisi di questo fenomeno permise di rilevare, che l'azione immunizzante del sangue era da riferirsi agli elementi figurati, giacchè il solo siero si dimostrò inefficace. Il sangue di topi normali infine si comportava come il sangue di topi spontaneamente guariti da cancri trapiantabili, in contraddizione a quanto aveva asserito Clowes, secondo il quale al sangue di quest'ultimi erano da attribuirsi notevoli proprietà anticancerose (immunizzazione passiva).

Queste ricerche si riferivano però a determinate dosi del tumore Jensen; con dosi più grandi l' immunità conferita dal sangue potè essere vinta; per questa ragione, quindi, i risultati non potevano essere assunti come legge d'indole generale. Consecutivamente altri studiosi, avendo ripreso in esame tali ricerche, ne confermavano le conclusioni per altri tumori, Lewin pel suo sarcoma del ratto, Flexner e Jobling pure per il loro tumore del ratto. D'altra parte Ehrlich, Schöne ed Apolant non potendo ottenere lo stesso grado di resistenza ne conclusero, che ciò doveva stare in rapporto all'alta virulenza dei tumori da loro usati. Bashford ed i suoi collaboratori credettero allora di dover fare nuovamente rilevare, che i risultati da loro ottenuti non potevano essere assunti come dati di carattere generale; essi stessi ricordavano che il grado d'immunità, consecutivo all'inoculazioni di sangue, rimaneva rispetto ai tumori emorragici inferiore a quello manifestatosi nelle sperienze col carcinoma di Jensen; per altri tumori (epitelioma, carcinoma mammario a lento sviluppo) la preinoculazione di sangue erasi dimostrata di un' efficacia pressocchè negativa. La conclusione degli AA. è la seguente: " Noi crediamo di poter desumere, sia dalle nostre personali ricerche, sia dai risultati contradittori degli altri ricercatori, che le condizioni di sviluppo per diversi tumori sono specifiche e che quelle capaci di impedire lo sviluppo

di una data neoformazione non debbono di necessità esplicare il medesimo potere, anche contro le altre. „

Preinoculazioni di emulsioni di embrioni o di singoli organi.

Alla questione dell'immunizzazione a mezzo del sangue si ricollega quella dell'aumento della resistenza dopo l'inoculazione di emulsioni di embrioni, proposta, come già dissi, per la prima volta, da Schöne. I risultati dello sperimentatore tedesco vennero confermati in diversi laboratori ed analizzati più finamente da Bashford e dai suoi collaboratori, nonchè da Borrel e da Bridrè, i quali studiarono il potere immunizzante dei tessuti isolati del topo con speciale riguardo alla dose. Secondo Borrel e Bridrè un particolare potere immunizzante avrebbero la milza ed il fegato. I ricercatori inglesi, avendo a loro disposizione un materiale molto ricco, poterono variare le sperienze in guisa da trarne dati di grande interesse. Eseguendo serie separate di preinoculazioni di cute d'embrioni e di embrioni privi della cute, nonchè di singoli organi e di ghiandola mammaria di femmine gravide, giunsero ai seguenti risultati generali:

“ La resistenza provocata dai tessuti normali non è uguale pei diversi tumori. In generale si può dire, che il valore immunizzante di un tessuto normale è tanto più grande quanto più quest'ultimo è istogeneticamente vicino al tumore usato per le riinoculazioni. La cute di embrioni ha un'azione immunizzatrice costante pel carcinoma ad epitelio piano, mentre un'emulsione di ghiandola mammaria ha un debole potere protettivo contro il medesimo tumore; anzi se la riinoculazione viene fatta dopo un intervallo di tempo piuttosto lungo può dar luogo ad ipersensibilità. Un risultato consimile si ottiene anche dopo la preinoculazione con embrioni privi di pelle. Tuttavia il valore protettivo della ghiandola mammaria sembra alquanto più elevato contro tumori della stessa ghiandola.

Al contrario l'effetto immunizzante dell'iniezione di cute, non è limitato ai soli carcinomi ad epitelio piano, ma è anche notevole contro neoformazioni della ghiandola mammaria. „

Quanto sopra va riferito naturalmente all'uso di embrioni, rispettivamente di organi o tessuti di animali della stessa specie di quelli dai quali provengono i tumori per le riinoculazioni. Quando invece si adoperino tessuti, rispettivamente embrioni eterogenei, si ripresenta il fenomeno notato a proposito del trattamento con tumori di specie diverse; l'azione protettiva, cioè, viene completamente a mancare; la preinoculazione con tessuto eterogeneo può provocare al contrario ed in modo molto manifesto, il curioso fenomeno dell'ipersensibilità.

Una più dettagliata esposizione di tali interessantissime ricerche non mi è consentita dalla loro natura estremamente analitica; il lettore per orientarsi dovrebbe avere almeno sott'occhio i protocolli delle singole sperienze; mi limiterò quindi ad accennare ancora ad alcuni punti maggiormente controversi tra i vari ricercatori, prendendone argomento dal precitato lavoro di Moreschi. Un primo esperimento dell'A. consistè nell'inoculare 0,15 - 02 cm. (?) di ghiandola mammaria di topo accuratamente pestata (in un mortaio) in topi, i quali vennero riinoculati 8 e 37 giorni dopo, coi carcinomi 5, 11 e 144 di Ehrlich. L'azione della preinoculazione fu nulla pel carcinoma 144, anzi essa avrebbe avuto al contrario un effetto favorevole allo sviluppo del tumore, ciò che, come l'A. dice, concorda con le osservazioni di Bashford, Murray ed Haaland.

La riinoculazione col carcinoma N. 5, fatta 14 giorni dopo una sola preinoculazione di ghiandola mammaria, diede una percentuale positiva del 62 $^0/_0$ contro 100 $^0/_0$ nei controlli; dopo due preinoculazioni (l' ultima fatta 11 giorni

prima) : 50 % negli animali trattati, 100 % nei controlli. In una terza serie ad onta di una doppia preinoculazione, l'A. ottenne il 100 % di risultati positivi tanto negli animali trattati, quanto nei controlli, cioè, malgrado la duplice preinoculazione, l' effetto immunizzante fu completamente negativo. L'A. spiegherebbe quest'ultimo risultato col fatto, che la riinoculazione del tumore venne fatta 8 giorni soltanto dopo l' ultimo trattamento.

Anche questi risultati di Moreschi non mi sembrano contraddire quelli di Bashford ; anzitutto il grado d'immunizzazione anche per la serie che ha dato il 50 % di topi resistenti, non è che parziale; in secondo luogo quando si confrontino , servendosi della tabella stessa dell'A., le due serie nelle quali vennero fatte due preinoculazioni, si rileva subito, che mentre nella prima serie decorsero 46 giorni tra la prima e la seconda inoculazione di ghiandola mammaria, nella seconda ne decorsero solamente 9 ; differenza molto grande, che dall'A. avrebbe dovuto essere evitata, per rendere possibile un esatto confronto tra le due serie, specialmente quando si voleva conoscere l'effetto dell' iniezione di tessuto concerigno in epoche più o meno distanti dall'ultima immunizzazione.

Risultati un po' più probativi avrebbe ottenuto Moreschi col carcinoma N. 11 ; in quattro serie l'iniezione del tumore, fatta 18, 12, 13 e 10 giorni dopo una sola preinoculazione, diede : 10 , 50 , 50 , e 85 % in confronto di 50 , 80, 85 e 100 % nei controlli. L'autore inoltre ha fatto altre sperienze colla ghiandola mammaria di ratto, per saggiarne il potere immunizzante contro i carcinomi 11 e 155. Egli stesso ha così riassunto i risultati ottenuti : " il precedente tratta-
" mento dei topi con ghiandola mammaria di ratto favorisce
" lo sviluppo dei carcinomi 11 e 115 , se l'intervallo di
" tempo fra trattamento ed inoculazioni di tumore rimane

" tra 9 - 15 giorni ; se l'inoculazione viene fatta dopo un
" più lungo lasso di tempo (30 - 37 giorni), l'azione favo-
" revole allo sviluppo non si manifesta, ma si presenta una
" chiara immunità. In contraddizione a Bashford ed ai suoi
" collaboratori, prosegue l'A., noi potemmo ottenere una
" evidente immunizzazione anche con tessuto eterogeneo „.

Questa conclusione è, a mio credere, di carattere troppo generale, perchè, come risulta dalla stessa tabella annessa dall'A. al suo lavoro, non può essere riferita che al solo carcinoma 155 di Ehrlich. In secondo luogo le sperienze dell'A. mancano di un dato, in quest'ordine di ricerche di notevole importanza, e precisamente dell' età degli animali.

In breve quindi, anche per quanto riguarda la specificità dell' immunizzazione contro il cancro, a mezzo di tessuti, l'esame obbiettivo dei fatti, lascia ritenere per giuste le conclusioni di Bashford e dei suoi collaboratori. Circa le variazioni e le influenze che possono dar luogo al fenomeno dell'iperensabilità, sono desiderabili nuove ricerche condotte con la maggior precisione e rigorosità possibile di metodo. D' altro lato si dovrebbe tenere conto di altri fattori e di altre sperienze, le quali formano tuttavia argomento di studio e sulle quali al presente non è possibile pronunciarsi ; voglio dire l'osservazione di Flexner ed Jobling di un ipersensibilità conseguente al trattamento con sarcoma (di ratto) scaldato a 56°, per tumori della stessa specie, inoculati 10 - 30 giorni dopo il trattamento. Anche Lewin dopo duplici preinoculazioni avrebbe osservato un'azione favorevole alla riinoculazione di tumore, quando questa seguì la prima alla distanza di soli 3 - 5 giorni.

## *B.*

## Sperienze riguardanti la dottrina dell'immunità atreptica.

La riinoculazione di animali positivi.

Il primo problema che qui si presenta è quello della riinoculazione di animali positivi. La questione è stata posta molto chiaramente da Bashford, Murray ed Haaland in questi termini: Vale una prima inoculazione, la quale ha dato luogo allo sviluppo di un tumore, a proteggere l'animale contro una seconda? Già nel 1904 Bashford aveva insistito nel fatto, che topi, nei quali si era già sviluppato un tumore, potevano essere riinoculati positivamente col medesimo tumore; tenuto conto della formazione delle metastasi nel decorso dei neoplasmi maligni nell'uomo, questo fatto parve naturale, giacchè l'esito positivo di una riinoculazione dello stesso tumore, non rappresenta, nella sua essenza, che un fenomeno equivalente alla produzione artificiale di una metastasi.

In contraddizione a questi risultati. Ehrlich nel 1905 sostenne, che topi con tumori a rapido sviluppo non possono essere riinoculati positivamente coi medesimi tumori; egli interpretava nuovamente il fatto, colla supposta esistenza, nelle cellule dei tumori, di una particolare avidità per certe sostanze nutritive, presenti nell'organismo dell'animale ospite, avidità così grande, nelle neoformazioni a rapido sviluppo, da rendere impossibile l'attecchimento e l'accrescimento di cellule cancerigne trapiantate secondariamente.

Come è noto, è questo uno degli argomenti sui quali Ehrlich ha basato la sua dottrina dell'immunità atreptica, a sostegno della quale egli ha creduto di trovare nuovi dati nel modo di prodursi delle metastasi nei tumori tra-

piantabili. Ehrlich ha così riassunto e ridifeso la propria concezione nella riunione della Società tedesca di Patologia dell' aprile 1908 a Kiel: " Negli animali con tumori grossi, " rapidamente sviluppantisi, una seconda inoculazione o " non riesce affatto o lascia riconoscere un notevole ri- " tardo nel suo sviluppo.... Io ero stato spinto alle mie " ricerche dalla ripetuta osservazione, che la percentualità " delle metastasi nei tumori a lento sviluppo è relativa- " mente più grande che nei tumori che crescono rapida- " mente, nei quali, di regola, noduli secondarî si manife- " stano solo come focolai microscopici ". E più innanzi, dopo avere ricordato alcune sue ricerche tendenti a provare l' esito negativo della seconda inoculazione: " questi " risultati si riferiscono solo ai tumori a rapido sviluppo; " nei tumori ad accrescimento lento, relativamente spesso, " anche la seconda inoculazione ha esito positivo. Una " spiegazione di questi particolari risultati sembra consi- " stere in ciò, che il primo tumore sviluppandosi rapida- " mente, attira a sè la necessaria sostanza nutriente, di " guisa che le cellule di una seconda inoculazione vengono " a trovarsi in assai cattive condizioni di nutrizione e " perciò o non danno luogo ad alcun sviluppo o vi giun- " gono in un tempo assai ritardato ". L' A. si sentiva autorizzato a concludere, che anche il ritardato sviluppo è l' espressione di un atrepsìa allo stesso modo, che nell' immunizzazione attiva, è l' espressione di una parziale immunità.

Le argomentazioni che si possono elevare contro la concezione dottrinale dell' immunità atreptica, sono state riassunte da Bashford, Murray ed Haaland all' incirca in questi termini: La formazione delle metastasi si osserva nei diversi tumori con diversa frequenza; questa non sembra, però, star punto in rapporto colla maggiore o minore rapi-

dità di sviluppo ; mentre in uno dei nostri tumori a lentissimo sviluppo in oltre due anni non abbiamo osservato metastasi macroscopiche, in tumori a rapido sviluppo (carcinoma ad epitelio piano, sarcoma fuso-cellulare, carcinoma di Jensen) ciò sopravviene assai spesso ; in questi tumori la frequenza e grandezza dei noduli secondarî dipende essenzialmente dalla durata della vita degli animali ; infine ha una notevolissima influenza la grandezza della dose iniziale attiva : se questa fu molto alta ed il tumore cresce rapidamente la morte degli animali sopravviene prima che le metastasi abbiano raggiunto una grandezza macroscopica.

Quanto all' esito delle riinoculazioni gli AA. riconoscono che i risultati possono essere ora positivi ora negativi, non differendo essenzialmente da quelli ottenuti da Ehrlich ; essi però credono che si debba dare del fenomeno un'interpretazione diversa da quella immaginata dallo scienziato tedesco. Così essi fanno osservare che i loro tumori " 27 " e " 50 " hanno dato nelle riinoculazioni 69 e 66 % di risultati positivi e solo 44 e 27 % nei controlli, mentre il carcinoma ed il sarcoma di Jensen, come pure il carcinoma " 32 ", hanno dato nelle riinoculazioni positive una percentuale minore che nei controlli. Siccome tuttavia i primi sono tumori a sviluppo lento, mentre i secondi sono tumori a sviluppo rapido, i risultati sembrerebbero confermare l' esattezza dell' osservazione di Ehrlich rispetto ai tnmori ad accrescimento rapido ; il fatto però , che anche nella serie di topi inoculati con tumori a rapido sviluppo, la seconda inoculazione può avere , sia pur parzialmente , un risultato positivo, fa ritenere la supposizione di Ehrlich come poco probabile e rende necessaria una più fine analisi delle condizioni, per opera delle quali la seconda inoculazione, per diversi tumori, può avere esito ora negativo, ora positivo.

A questo scopo Bashford ed i suoi collaboratori sono ricorsi a dimostrazioni grafiche dei diversi risultati ed hanno fatto numerose sperienze di controllo con tumori a rapido sviluppo, variando le dosi ora della prima inoculazione, ora della seconda, ora di entrambe. Le singole sperienze non possono essere qui riferite *per esteso*, però, riassuntivamente, i risultati sarebbero questi : Se la dose iniziale fu grande e se gli animali positivi vennero pure riinoculati con dosi grandi, il tumore secondario si sviluppa, ma più lentamente che nei rispettivi controlli ; se la dose iniziale fu piccola e se gli animali positivi vennero riinoculati con dosi grandi, il tumore secondario si sviluppa rapidamente come nei controlli ; se la dose iniziale fu piccola e gli animali vennero riinoculati pure con dosi piccole, uno sviluppo si ha solamente negli animali con tumore primitivo grande.

Gli AA. spiegano l' influenza delle variazioni della dose col fenomeno già illustrato dell' immunità simultanea; quando la dose iniziale fu grande la quantità di materiale cancerigno riassorbito nello sviluppo iniziale è anche, con ogni verosimiglianza, grande e si comprende come una dose secondaria piccola ovvero uguale alla prima o resti negativa o dia luogo solamente ad uno sviluppo parziale. Ciò concorda anche col fatto che i tumori secondarî si sviluppano negli animali nei quali la prima inoculazione ha dato luogo ad un grosso tumore e non in quelli con tumori piccoli, giacchè in questi ultimi è pensabile abbia avuto luogo un maggior riassorbimento iniziale di tessuto canceroso, riassorbimento il quale si oppone all' attecchimento e sviluppo di un secondo trapianto.

In complesso i risultati diversi delle inoculazioni secondarie in animali positivi non richiedono per la loro interpretazione che s' invochi l' esistenza di un' avidità delle cel-

lule dei tumori per sostanze nutritive maggiore di quella degli elementi dei tessuti dell' ospite ; a spiegare il fatto basta il fenomeno dell'immunità simultanea. D'altro lato Bashford ed i suoi collaboratori si guardano dal generalizzare troppo le loro conclusioni e ritengono, che occorrano ulteriori ricerche nelle quali, oltre che delle variazioni delle dosi, si tenga stretto conto dell'intervallo di tempo tra prima e seconda inoculazione, fermo restando il principio di usare animali di età nota.

Rapporti tra neoformazioni maligne ed animali spontaneamente affetti.

Contro la concezione dell'immunità atreptica sono stati da Murray recati altri argomenti, tratti dall' esame analitico dei rapporti decorrenti tra neoformazioni maligne ed animali spontaneamente affetti. Le discussioni possibili in merito a tale problema meritano di essere qui riferite piuttosto estesamente, non tanto pel loro valore polemico contro la dottrina di Ehrlich, ma in quanto possono dare un'idea del cammino che gli studî sperimentali sul cancro ci hanno fatto fare verso l' accertamento positivo delle grandi incognite le quali ancora oscurano la difficile questione.

I concetti dai quali Murray ha preso le mosse possono essere così espressi : le ricerche sperimentali hanno dimostrato, che condizioni d' origine e condizioni di sviluppo del cancro debbono essere tenute nettamente distinte; se le prime sfuggono per ora ad un' analisi diretta è certo, però, che cercando di assodare le seconde, finiremo col proiettare, sull' oscuro quesito dell' origine del cancro, una gran luce, la quale varrà almeno in parte a chiarirla. In altri termini poichè praticamente non possiamo fare intorno alla causa prima delle neoformazioni maligne che speculazioni dottrinali, così acquista una straordinaria importanza il determinare invece quali siano le condizioni capaci d' impedirne o favorirne lo sviluppo. Le ricerche

sperimentali, dice Murray, ci hanno già indicato diversi mezzi atti ad impedire lo sviluppo di un tumore maligno (immunizzazione attiva); è parso quindi razionale cercar di stabilire i fattori che possono invece influenzarne favorevolmente l' accrescimento; la dottrina di Ehrlich fisserebbe appunto tali fattori in un' avidità, per le sostanze nutritive degli elementi costituenti i tessuti degli animali affetti da cancro, minore che nelle cellule cancerigne stesse; quando queste condizioni o non si verificano o s' invertono lo sviluppo dei tumori non può più aver luogo. È quindi di capitale importanza l' esaminare obbiettivamente, se i risultati delle ricerche sperimentali stiano pro o contro la concezione di Ehrlich.

Partendo da tali concetti Murray non solo ha fatto perdere alla discussione sulla dottrina atreptica ogni carattere di critica più o meno ristretta, ma ha potuto assurgere a considerazione di un indiscutibile valore. Anzitutto, egli dice, le determinazioni sistematiche delle variazioni in peso (vedi capitolo secondo), fatte in collaborazione con Haaland, per tumori trapiantabili, dimostrano " che le
" quantità di sostanze nutritive a disposizione dei tessuti
" degli animali e delle cellule cancerigne non sono così
" limitate come risulterebbe dalla concezione di Ehrlich;
" in animali sani un considerevole eccesso di materiale
" nutritizio è presente o in atto o in potenza e *le stesse*
" *condizioni si verificano in animali spontaneamente af-*
" *fetti da cancro*. E. Albrecht si è pure espresso in questo
" senso. In tali circostanze l' avidità relativa delle cellule
" dei tessuti e dei tumori può trovare la sua espressione
" in un accrescimento più o meno rapido del tumore, non
" però in un suo arresto di sviluppo o in una morte *per*
" *inedia* delle cellule cancerigne stesse. Se apparentemente
" si presenta un tale fenomeno, esso è con ogni probabilità

“ il prodotto di altri fattori, dipendenti da mutazioni o
“ delle cellule neoformate o dell'animale ospite, analoga-
“ mente a quanto succede nell'immunità attiva. „

Queste importanti deduzioni, tratte da Murray dalle variazioni in peso degli animali affetti da tumori spontanei o trapiantati, hanno trovato un' ulteriore conferma nella più fine analisi, tentata con ottimo successo da Medigraceanu, dei rapporti che decorrono tra i diversi organi del topo e lo sviluppo dei tumori; le ricerche di Medigraceanu, eseguite oppunto durante la mia permanenza nel laboratorio di Bashford, hanno dimostrato che fino a quando gli animali hanno un filo di vita, mentre lo sviluppo dei tumori prosegue, i singoli organi invece come il cuore, il fegato, i reni, i polmoni, tendono ad oltrepassare la loro originaria grandezza e divengono in rapporto all'animale veramente ipertrofici. Fatto questo che malamente si accorda con un'avidità eccessiva delle cellule dei tumori a danno degli organismi che li ospitano.

Siccome il problema ha in ogni modo un altissimo interesse, se non altro pel fatto che esso riguarda l'intima natura dei processi metabolici propri dello sviluppo dei tumori, così è opportuno ricordare ancora a tale proposito alcune altre sperienze di Murray: Topi affetti spontaneamente da neoplasie mammarie, vennero chirurgicamente liberati dai loro tumori; la trapiantabilità di quest'ultimi venne saggiata in animali normali e quando un sufficiente numero di topi operati potè essere raccolto, l'A. li riinoculò con un tumore facilmente trapiantabile, il quale venne contemporaneamente innestato, in una serie piuttosto ampia di controlli. Per quanto si tratti di sperienze estremamente delicate, le quali urtano in pratica contro l' enorme difficcltà di raccogliere un numero relativamente grande di topi spontaneamente affetti, felicemente operati ed i cui tumori

siano stati saggiati nella loro trapiantabilità, tuttavia dai risultati sin'ora ottenuti da due serie di ricerche, Murray, pur non trascurando un certo giustificato riserbo, è giunto alle seguenti conclusioni:

1. Un tumore trapiantabile si adatta più completamente e prontamente alle condizioni di vita presenti nell'animale già spontaneamente affetto, che non a quelle di animali della stessa età approssimativa e nei quali non si sia manifestato alcun cancro spontaneo. In altri termini un tumore trapiantabile cresce meglio, *ceteris paribus*, in animali in precedenza liberati da neoformazioni sporadiche, che non in animali normali.

2. Pesando i topi durante l'intero decorso dell'esperienza, ad intervalli regolari di tempo e tenendo calcolo, dopo la morte degli animali, del peso raggiunto dai nuovi tumori, risulta chiaramente che questi non sono cresciuti almeno in principio, a spese dei tessuti dell'ospite; il peso dell'animale cresce di pari passo collo sviluppo del tumore ed è evidente quindi, che materiale nutritizio viene elaborato in eccesso dall'ospite anche per la nutrizione dell'innesto; è solo negli ultimi stadi, quando il nuovo tumore ha raggiunto proporzioni relativamente enormi, che l'animale non giunge più a fornire con adeguata rapidità sufficienti sostanze nutritive.

3. Il tumore trapiantabile si stabilisce e cresce negli animali spontaneamente affetti, in conseguenza della grande adattabilità delle sue cellule alle condizioni di vita dell'ospite e della capacità, che esse posseggono: di utilizzare, in comune cogli elementi dei tessuti normali, il materiale nutritivo posseduto dall'ospite, non già perchè essi si approprino un tale materiale con avidità eccessiva.

4. Se i tumori spontanei recidivano, il loro accrescimento è più rapido, rispettivamente la loro energia di svi-

luppo è più grande di quella dei tumori primitivi asportati e trapiantati in animali normali della stessa età approssimativa. Questo fenomeno è affatto inesplicabile colla supposizione di una differenza nell'avidità per materiale nutritizio, ma diviene affatto intelligibile col concetto della adattabilità : le recidive dei tumori spontanei si sviluppano infatti meglio dei tumori primitivi trapiantati in animali normali, perchè le cellule che le costituiscono non debbono fare alcun sforzo di adattamento , esse si trovano già nel loro ambiente nativo ; le sostanze nutritive , indispensabili per la loro moltiplicazione, che l' ospite può loro presentare, sono appunto quelle alle quali esse già sono abituate.

5. È solo rispetto a tumori stipiti diversi o a differenti serie dello stesso tumore che si può parlare di una avidità variabile per materiale nutritizio. In questo caso però il concetto di Ehrlich viene ad essere inteso solo nel senso, che le varie neoproduzioni maligne , risp. le stesse neoproduzioni in tempi diversi , posseggono una variabile energia di assimilazione, il che corrisponde alla realtà dei fatti.

Altre ricerche riguardanti la dottrina dell' immunità atreptica

Dell' interessantissimo problema si sono occupati anche Hertwig e Poll, Gierke, Borrel.

Hertwig e Poll, a seguito di alcune sperienze, sono giunti alle seguenti conclusioni : 1. Un tumore già sviluppato , sia esso piccolo o grande *non* basta ad impedire lo sviluppo di un nuovo tumore se dopo un tempo, lungo o breve, si procede ad un secondo, rispettivamente ad un terzo trapianto di particelle dello stesso tumore ; 2. Non è dimostrabile un' influenza sfavorevole del tumore primamente sviluppatosi, sulle generazioni successive per sottrazione di sostanze nutritizie ; in molti casi le neoformazioni sviluppatesi in tempi diversi hanno presentato lo stesso potere

di accrescimento, talvolta anzi le generazioni secondarie hanno superato in accrescimento le primitive. A questi AA., Ehrlich ha fatto osservare, che essi si erano serviti di tumori la cui virulenza non poteva essere confrontata con quella dei tumori da lui usati, che inoltre nelle loro ricerche mancano i controlli delle seconde inoculazioni, senza i quali non è possibile alcun giudizio sul ritardato sviluppo; " la critica per avere valore — dice Ehrlich — deve es„ sere fatta su basi più ampie di quelle delle ricerche ori„ ginali che si vogliono contraddire „.

Gierke, nell' instituto di Bashford, ha constatato che la preinoculazione con carcinomi emorragici non basta ad impedire l'attecchimento e lo sviluppo di una seconda inoculazione, anzi sembra talvolta favorirla; anche questi risultati però potrebbero essere, secondo Ehrlich, spiegati col fatto (da Ehrlich considerato come rispondente a verità), che i tumori emorragici sono molto poco virulenti.

Per Borrel le differenze tra i risultati di Ehrlich e quelli degli altri AA. sono invece da spiegarsi colla diversità della tecnica seguita. Borrel fa osservare, che Ehrlich di solito inocula una sospensione di pezzetti di tumore spappolati in soluzione fisiologica e che appunto da questo particolare tecnico dipende il risultato negativo della seconda inoculazione. Anch' egli conferma il fatto in sè stesso, ma lo interpreta diversamente, facendo rilevare che dei frantumi inoculati in sospensione, solo una parte dà luogo allo sviluppo del nuovo tumore, gli altri frammenti più piccoli, i gruppetti di cellule e le cellule isolate, vengono presto riassorbiti e possono dar luogo alla formazione di anticorpi istolitici, i quali impediscono poi lo sviluppo della seconda inoculazione, non della prima, perchè per la loro formazione occorre un certo periodo di tempo. Quando invece, dice Borrel, tanto nella prima quanto nella seconda inoculazione

si trapiantano col metodo dell' ago-canula pezzetti intatti, quanto più possibile, di tumore, l'osservazione microscopica dimostra che tutto o quasi tutto il piccolo innesto prende parte alla produzione del nuovo tumore, non si formano quindi gli anticorpi istolitici e quando si faccia collo stesso metodo un secondo innesto, 8, 15, 21 giorni dopo il primo (quando cioè il tumore primitivo ha già raggiunto notevoli dimensioni), si ottiene nuovamente un risultato positivo. D'altra parte, soggiunge Borrel, anche i fatti della patologia umana stanno in contraddizione coll' ipotesi di Ehrlich, secondo il quale i tumori molto virulenti per assorbimento di una sostanza nutritiva $x$ danno metastasi molto meno facilmente di tumori i quali si accrescono lentamente: la patologia umana invece conosce casi nei quali la metastasi era di volume superiore al tumore originale come per es. la metastasi del fegato nel cancro dello stomaco.

A Borrel, Ehrlich ha opposto che. anzitutto, secondo l' esperienza da lui acquistata su centinaia di casi, lo sviluppo delle neoformazioni è molto più rapido dopo l' inoculazione di un tumore spappolato, che non dopo il trapianto di pezzetti, ciò che sta contro l' influenza dei supposti anticorpi istolitici; che in secondo luogo, pur ammettendo l' esistenza di tali anticorpi, non si comprende perchè essi non esercitino la loro influenza sullo sviluppo del primo tumore; si può infatti ritenere per certo, che una neoformazione già sviluppata ha tanta maggiore probabilità di venire in contatto diretto con eventuali anticorpi circolanti nel sangue, che non una piccola massa di tessuto, inoculata di fresco.

Il dibattito sollevato dalla dottrina dell' immunità atreptica, e forse sopratutto le molteplici obbiezioni sollevate da varia parte, hanno indotto altri studiosi ad occuparsene. Tra essi convien qui ricordare Moreschi, il quale, in un

breve mio soggiorno a Francoforte nel maggio 1908, volle gentilmente mostrarmi alcune serie di topi, a mezzo delle quali egli stava studiando allora i rapporti tra quantità di sostanze nutritizie fornite agli animali e sviluppo dei tumori. Di tali ricerche Moreschi ha fatto argomento per una particolareggiata memoria e ne ha inoltre riferito al XIX Congresso di medicina interna (Milano 4-8 ottobre 1909), per le quali ragioni sembrami opportuno essere in materia quanto più breve possibile: le conclusioni, che Moreschi ha tratto dalle proprie conclusioni, sono le seguenti:

" 1.° Il sarcoma del topo, da noi usato per la sua " grande energia dl sviluppo, cresce, entro certi limiti, " proporzionalmente alla quantità di sostanze nutritive " fornite all'animale.

" 2.° Il peso netto degli animali (peso del corpo senza " tumore) diminuisce costantemente sia nello stato d'ipo- " come d'ipernutrizione.

" 3.° Ad una sopportabile limitazione della nutrizione " segue un rallentamento dello sviluppo dei tumori con " contemporaneo prolungamento della vita degli animali, " contrariamente a quanto succede inoculando animali di " controllo normalmente nutriti.

" 4.° Una forte iponutrizione degli animali, precedente " l'inoculazione di tumore, può ritardarne notevolmente " od impedirne affatto lo sviluppo.

" 5.° La morte degli animali non va riferita a man- " canza di sostanze nutritizie, ma sopratutto ad una sot- " trazione da parte del tumore di vitali, specifiche sostanze " autogene. „ (??)

## C.

## Altre ricerche riguardanti il problema dell'immunità pel cancro.

Il grande interesse suscitato dal fatto di poter immunizzare gli animali contro il cancro e le grandi speranze che ad una tale scoperta si riconnettono di poter prima o poi giungere all' elaborazione di un metodo razionale di cura, hanno spinto naturalmente gli autori ad intraprendere ulteriori serie di ricerche aventi tutte lo scopo di chiarire il meccanismo di questa particolare forma d' immunità. Il problema doveva essere naturalmente scisso in tanti quesiti minori, ognuno dei quali richiede una tecnica *ad hoc* ed un numero non indifferente di animali ; ad onta della grande attività spiegata dai ricercatori , però, solo pochi di tali quesiti hanno trovato per ora una soddisfacente risposta e pressochè tutti formano ancora parte del vasto programma di ricerche venture.

Esistono anticorpi specifici negli animali immunizzati contro il cancro.

È parso ai ricercatori opportuno stabilire subito, quasi in forma preliminare, un primo punto; se cioè, a somiglianza di quanto succede in alcune infezioni batteriche, l'immunità pel cancro potesse essere riferita alla presenza di speciali anticorpi presenti nei liquidi organici degli animali d'esperienza. In generale si può ritenere, che le ricerche instituite nei diversi laboratori allo scopo di dimostrare la presenza di tali anticorpi hanno avuto risultato negativo. Altrettanto dicasi dei tentativi d' immunizzazione passiva, fatti colla siero di sangue di animali attivamente immunizzati o spontaneamente guariti dal cancro : lo stesso Jensen, che già stimava di avere raggiunto l'intento , si è di recente

in gran parte ricreduto, riconoscendo che i risultati sono per lo meno troppo incostanti per poter trarne serie deduzioni; d'altra parte l'asserzione di Clowes e Baeslack, che lo siero di sangue di topi, i cui tumori si erano spontaneamente riassorbiti, possiede, almeno parzialmente, proprietà anticancerose, non ha trovato conferma alcuna e gli AA. stessi, per quanto me ne risulta, non vi hanno ulteriormente insistito; anche i tentativi di Borrel di costruire un siero anticanceroso sono riusciti completamente negativi: lo siero di sangue di un montone e di un pollo, nei quali, nel periodo di un anno, erano stati inoculati oltre 100 gr. di tessuto cancerigno, iniettato in topi, non ebbe alcun effetto sullo sviluppo di tumori trapiantabili.

Bashford ha eseguito un'interessante sperienza al fine di stabilire se i supposti anticorpi potessero essere dimostrati indirettamenta. Ricordando le ricerche di Ehrlich sulla ricina, dalle quali è risultato che anticorpi specifici si trasmettono dalla madre ai piccoli a mezzo del latte, egli pensò di rendere altamente resistenti alcune femmine gravide, mediante ripetute inoculazioni di tumore e di saggiare poi la resistenza dei nati, allattati dalle stesse madri immuni, col medesimo tumore; gli eventuali anticorpi, qualora esistenti nello siero di sangue dei topi altamente immuni, potevano essere trasmessi ai nati sia attraverso il circolo placentare, sia per mezzo del latte. L'esperienza però riuscì ancora una volta affatto negativa: i piccoli, nati e nutriti da madri altamente resistenti, si dimostrarono altrettanto ricettivi quanto animali dello stessa età inoculati col medesimo tumore. La conclusione fu, che se eventuali anticorpi cancerosi esistono, noi non possediamo, almeno al presente, alcun mezzo per dimostrarli.

Integrità cellulare e potere immunizzante.

Un'altra serie d'esperienze fu diretta a stabilire se il potere immunizzante fosse legato all'integrità delle cellule dei tumori, risp. dei tessuti , usati a tale scopo. Già al principio delle ricerche sperimentali sul cancro era risultato, che la trapiantabilità di una data neoformazione è legata alla perfetta conservazione dei suoi elementi costitutivi: il pestamento prolungato nel mortaio, la triturazione esagerata, la congelazione del tumore a mezzo dell'aria liquida o di altre sostanze, con successiva riduzione ad una pappa finissima, il diseccamento , la filtrazione su carta di un'emulsione di frantumi di cancri, la macerazione delle cellule rimaste nel filtro o decantate, il riscaldamento a temperature anche non molto alte , sono tutti mezzi sufficienti per impedire l' attecchimento delle neoformazioni maligne ; la cosidetta virulenza dei tumori non resiste ad un' esposizione, per 24 ore a 37°; l' acido fenico ad $^1/_4$ $^0/_0$ la fa sparire in 5'; il KCy (Loeb) all' 1 $^0/_{000}$ rende pure negativo il trapianto ; altrettanto dicasi di molti altri agenti chimici o fisici.

Possono esser citati come eccezioni, il fatto comunicato da Borrel di pezzi di tumore ricevuti per posta da Copenaghen, i quali poterono essere propagati per innesto in parecchi topi ; quello illustrato da Ehrlich, il quale ottenne esito positivo su 60 inoculazioni di frammenti di un tumore conservato per due anni a 8°-12°; infine l' osservazione di Clowes e Braeslack, che avrebbero dimostrato un innalzamento della cosidetta virulenza, per tumori difficilmente trapiantabili, dopo un' esposizione di *pochi minuti a 37°*. Per quanto interessanti, queste eccezioni non dimostrano però altro che una certa resistenza, entro limiti molto ristretti, delle cellule cancerigne ad agenti termici, in particolar modo al freddo e non valgono ad infirmare il principio, del resto universalmente riconosciuto, essere

la trapiantabilità di un tumore legata all' integrità dei suoi elementi costituiti.

Altrettanto può dirsi del potere immunizzante; tutti quei mezzi, che valgono ad impedire l' attecchimento del cancro, sono anche sufficienti a rendere negative le facoltà immunizzatrici, sia dei tumori, sia dei tessuti; l' argomento è stato fatto oggetto di nuove ricerche da parte di Haaland durante la mia permanenza nell' Instituto Imperiale di Londra, ma esse non valsero che a confermare la proposizione ora enunciata. Se l' inoculazione di tumori variamente modificati od alterati nella loro struttura ha un effetto, esso consiste in un' azione non contraria ma piuttosto favorevole allo sviluppo dei tumori stessi; un cancro innestato in topi precedentemente trattati con una pappa finissima dello stesso neoplasma, cresce forse meglio e più rapidamente, che non nei corrispondenti animali di controllo.

In quest' ordine d' idee parmi estremamente suggestiva la seguente sperienza eseguita or sono pochi mesi da Bashford; alcuni tumori vennero esposti all' azione del radio per un tempo insufficiente a provocare una qualsiasi alterazione, apprezzabile coi nostri migliori sistemi d' indagine, nella forma e struttura delle loro cellule; i tumori furono saggiati poi nel loro potere d' attecchimento ed immunizzante, ma ne risultò che tanto l' una quanto l' altra proprietà erano andate completamente perdute.

L' importanza di queste diverse sperienze consiste appunto nella dimostrazione, che il potere di destare negli animali d' esperienza quella particolare reazione biologica, detta per convenzione immunità o resistenza, dipende da intime proprietà *vitali* delle cellule stesse. Variazioni anche minime di tali proprietà, alterazioni anche non apprezzabili coi nostri ordinari mezzi d' indagine della vita cellulare,

sono sufficienti ad impedire l' esplicazione del più interessante fra i fenomeni messi in luce dalle ricerche sperimentali sul cancro. Le ricerche surricordate mettono inoltre gravemente in dubbio la supposizione, che il potere immunizzante dipenda da questa o quella sostanza contenuta nelle cellule dei tumori o dei tessuti, ed è lecito affermare, che se pur tali sostanze esistono, esse sono di una labilità estrema, s' alterano e divengono inefficaci coll' alterarsi, anche molto piccolo, della vitalità stessa degli elementi.

Ricerche istologiche sull' immunità pel cancro.

Accertato che i liquidi organici di animali immuni non contengono anticorpi dimostrabili coi nostri mezzi di ricerca, acquisito alla scienza il fatto che la proprietà di rendere gli animali d' esperienza resistenti al cancro è legata alla vitalità degli elementi dei tumori o dei tessuti all'uopo usati, era naturale che le ricerche fossero indirizzate per altra via al fine di chiarire il meccanismo dell' importante fenomeno. Già Bashford aveva insistito nel fatto, che negli animali immunizzati con materiale cancerigno viene a mancare la specifica reazione angio-connettivale, osservabile dopo la propagazione per innesto in animali non precedentemente trattati ; egli ne aveva inoltre dedotto, che l'immunità pel cancro doveva essere verosimilmente riferita ad alterazioni o mutazioni provocate dal materiale immunizzante negli animali d' esperienza , nel senso che essi animali perdevano la proprietà di rispondere ed un innesto secondario colla consueta specifica reazione.

Partendo da tali concetti Russel iniziò un esame sistematico della questione , studiando le variazioni che intervengono nel punto d' innesto (metodo degli stadi precoci) in animali normali e variamente immunizzati. A seguito delle sue numerosissime sperienze, egli potè anzitutto riconfermare , che il vecchio stroma trapiantato col paren-

chima dei tumori (carcinomi) in animali normali, ordinariamente cade in degenerazione e muore, mentre il nuovo tumore si sviluppa per moltiplicazione delle cellule innestate. Seguendo lo svolgersi del processo dalle prime ore a parecchi giorni dopo il trapianto, egli riosservò il fenomeno, già notato da Bashford, dell' immigrazione, nell' innesto, di un gran numero di leucociti a nucleo polimorfo e di pochi linfociti, il loro accumularsi nei punti necrotici del trapianto, la loro rapida degenerazione. Egli potè infine mettere in rilievo lo svolgersi di una forte reazione fibroblastica dalla quale veniva poi a costituirsi lo stroma del nuovo tumore. Contemporaneamente parecchi gettoni vasali, spingendosi fra gli elementi moltiplicantisi dell' innesto, ne costituivano l' indispensabile trama vascolare. Ripetendo l' esperienza con carcinomi emorragici, Russel osservò, che la reazione angioblastica prendeva presto il sopravvento di guisa che l' apparato di sostegno del nuovo tumore veniva sin da principio a comprendere un gran numero di vasi, spesso assai dilatati ed a pareti di sovente molto sottili. L'A. confermava così nuovamente il principio, che la formazione dello stroma è pei diversi tumori una reazione specifica dell' animale ospite.

Studiando le modificazioni del punto d' innesto, in animali, resi altamente resistenti con ripetute inoculazioni di carcinomi o di cute d' embrioni, Russel potè osservare che all' inizio i fenomeni erano eguali a quelli che si svolgono in animali normali; dal terzo giorno in poi però, mentre in questi ultimi le cellule parenchimali si moltiplicano più o meno rapidamente e l' innesto prosegue nel suo sviluppo, nei topi immuni invece gli elementi carcinomatosi cadono in uno stato degenerativo, il quale, a poco a poco, si estende dalle parti centrali alle periferiche del trapianto. Inoltre non si osserva alcuna reazione fibroblastica ed il connettivo

dell'ospite appare solo alquanto più ricco di elementi figurati (in gran parte leucociti a nucleo polimorfo); manca per ultimo la formazione dei nuovi gettoni vasali; 13-14 giorni dopo il trapianto, spesso anche molto prima, l'innesto è completamente riassorbito ed il processo si termina per ordinaria cicatrizzazione.

A seguito delle mie osservazioni, precedentemente ricordate, sulla guarigione spontanea di carcinomi del topo, credetti opportuno di tentare un'ulteriore analisi del fenomeno già studiato da Bashford e successivamente da Russel, esaminando le modificazioni del punto d'innesto in animali immuni.

Oltre a riconfermare pienamente le osservazioni dei precedenti autori, potei ancora rilevare che, mentre le parti centrali dell'innesto, non vascolarizzate, cadono rapidamente in necrosi, gli elementi periferici in diretto contatto coi tessuti, quanto dire, coi succhi organici dell'animale ospite, degenerano più o meno lentamente passando per stadi molto simili a quelli osservati nei tumori in via di guarigione spontanea. Mi fu ancora possibile stabilire, che durante l'intero processo del riassorbimento dell'innesto, non solo localmente, ma anche nel rimanente tessuto sottocutaneo dei topi immuni, *non* si presenta alcuna forma di reazione comparabile a quanto si può osservare nella guarigione spontanea.

Mettendo a confronto i diversi fatti rilevati, sia durante il trapianto di tumori a sviluppo progressivo, sia nella guarigione spontanea, sia nel riassorbimento degli innesti in animali immuni, venni lentamente formandomi la convinzione che in virtù stessa dei nostri mezzi d'immunizzazione contro il cancro, noi veniamo a provocare nell'animale ospite alterazioni del tessuto connettivo — tessuto connettivo inteso nel senso più lato della parola

— sì che esso diviene incapace di reagire di fronte a secondari trapianti: se l'immunizzazione non facesse che esaltare un potere di naturale resistenza, gl'innesti di tumori trapiantabili in aminali resistenti, dovrebbero provocare una reazione sempre più intensa, mentre invece si può assistere al ripetersi costante del fenomeno opposto.

Deliberai allora d'instituire alcune serie d'esperienze dirette eminentemente a controllare le osservazioni già fatte. I risultati corrisposero esattamente alle deduzioni tratte dalle precedenti ricerche: Ogni qualvolta il materiale inoculato (tumori spontanei, cute d'embrioni, sangue ecc). rendeva gli animali immuni, esso determinava *localmente* una fortissima reazione, caratterizzata dalla presenza di un gran numero di linfociti e " *Plasmanzellen* "; nel rimanente tessuto adiposo e sottocutaneo, *anche a grande distanza dal punto d'innesto, la comparsa* (in un' epoca la quale si può ritenere corrisponda a quella nella quale l'immunità si stabilisce) *di* " *Plasmanzellen* ", *ora sotto forma di piccoli accumuli, ora d'infiltrazione perivasale.* Nelle inoculazioni successive anche variando od aumentando le dosi, gli animali ormai resistenti non presentano più alcuna reazione apprezzabile locale o generale.

Allorquando il materiale della prima inoculazione non aveva alcun potere immunizzante (tumori congelati e pestati nel mortaio), potei osservare infine una forte reazione fibroblastica, ma locale e di breve durata; *non* si presentarono accumuli di linfociti o *Plasmazellen*, nè nell'immediata vicinanza, nè in punti molto lontani dall' innesto. Nel successivo trapianto gli stessi tumori si comportarono, almeno da un punto di vista istologico, come se gli animali non fossero stati precedentemente trattati in alcuna maniera.

Le mie osservazioni erano giunte a questo punto quando

dovetti, per ragioni indipendenti alla mia volontà, interromperle. E' facile comprendere come esse non si prestino, per ora, ad alcuna sicura deduzione circa l' oscuro meccanismo dell'immunità pel cancro, ma debbano essere intese piuttosto come i primi risultati di un più vasto piano di ricerche, le quali mirano, sia a dar larga base al concetto che questa particolar forma d'immunità, lungi dall' essere puramente umorale, è, almeno in gran parte, di natura cellulare, sia ad indirizzare gli sforzi, per la realizzazione di mezzi curativi adeguati, per altra via che non sia la costruzione di sieri anti-cancerosi, secondo metodi escogitati dalla Batteriologia.

Un fatto mi preme infine di mettere ancora in rilievo ed è la differenza esistente tra i risultati delle mie ricerche, fatta con cancri veri (carcinomi del topo) e quelli ottenuti da Vade col tumore di Sticker e da Dungern e Coca col loro sarcoma delle lepri. Tanto il primo, quanto i secondi hanno rilevato, che sia nel processo di guarigione spontanea, *sia nelle riinoculazioni di tumori in animali immuni*, si ripresenta sempre la medesima reazione locale, costituita essenzialmente da un' infiltrazione di linfociti e " *Plasmanzellen* „ come potrebbe accadere per ripetuti innesti di noti granulomi. Questo fatto è in completa contraddizione con quelli che Bashford, Murray e Cramer, Russel e di recente io pure abbiamo osservato usando tumori veri del topo, ed aggrava i dubbi, che già sono stati elevati, sulla natura delle ricordate neoproduzioni del cane e della lepre.

## V.

## CONCLUSIONI

Come ho fatto rilevare nelle prime pagine della presente relazione, non ho inteso di dare un resoconto completo dello stato attuale della questione del cancro, ma di toccarne specialmente quei punti principali, i quali, per via diretta ed indiretta, poterono essere oggetto della mia personale osservazione. Per questa ragione ho creduto di non occuparmi del lato storico e clinico della questione; il primo è stato magistralmente trattato, almeno sino al 1906, nella grande opera del Wolf; il secondo, mentre richiederebbe da un lato speciali competenze che a me mancano, ha perso dall' altro, momentaneamente, valore di fronte alle ricerche d' indole sperimentale. Certo è che alcuni particolari problemi, anche in quest' ordine d' idee, avrebbero richiesto una più ampia ed adeguata trattazione, mentre io ho dovuto limitarmi a farne un brevissimo cenno. Sopratutto i dati delle indagini statistiche, intese nel loro senso più lato, ed i risultati delle ricerche sulla parte che tocca agli irritanti locali nell' origine del cancro, i quali in questi ultimi tempi hanno richiamato nuovamente l' attenzione degli studiosi, dovevano essere fatti oggetto di una più attenta disamina; avrei dovuto però in tal caso esorbitare grandemente dai limiti imposti ad una relazione generale.

Mi conforta d' altra parte il pensiero, che almeno per quel che riguarda il fenomeno, dell' insorgere di cancri in

superfici cutanee affette da dermatiti croniche, consecutive all' irritazione prodotta dai raggi Röntgen, ha già riferito, or non è molto, l' egregio collega Dott. Castiglioni, prendendone occasione da un caso verificatosi nel nostro Ospedale Maggiore.

Mi è parso ancora opportuno non far parola, delle modificazioni provocabili sperimentalmente nella struttura e disposizione architettonica degii elementi dei carcinomi e sarcomi del topo, del gruppo di lavori che ha preso le mosse dalle sperienze di Fischer, delle conclusioni formulate da Sanfelice su l' etiologia, patogenesi e cura dei tumori maligni. Io non avrei certamente potuto che ripetere male quanto, con efficacia somma, ha già detto in proposito il Veratti nella sua splendida relazione, letta in Milano al XIX° Congresso di medicina interna.

Infine sui rapporti che secondo alcuni AA. esisterebbero tra sistema nervoso e origine del cancro ho già riferito in una breve rivista sintetica sin dal maggio del presente anno [1]).

Gli studi moderni sul cancro non hanno risolto il problema della sua etiologia, ma hanno creata e confermata in noi, ogni giorno più, la convinzione che la sua origine prima non può essere dovuta ad un' unica causa, ma con ogni probabilità a cause o gruppi di cause, almeno apparentemente, diverse fra loro.

---

[1]) Le interessanti ricerche sperimentali di Fichera, sull' etiologia del cancro sono venute a mia conoscenza solo quando la presente relazione era già compilata e consegnata all' On. Consiglio degli Instituti Ospitalieri. Non mi è stato quindi possibile parlarne come si sarebbe convenuto. Il lettore potrà facilmente prenderne conoscenza nella bella relazione presentata in Roma alla XXII$^{a}$ Adunanza della Società italiana di Chirurgia. *(Nota aggiunta alle bozze).*

*Sono con ogni probabilità le cellule normali dei varî organi e dei varî tessuti dei vertebrati, che posseggono in potenza la facoltà di svincolarsi dalle leggi che regolano l'evoluzione normale degli organismi, per vivere di vita propria.*

I fattori i quali, verosimilmente assommandosi fra loro, determinano la traduzione in atto di tale proprietà, ci sono ancora in gran parte ignoti, però l' esperimento da un lato e la patologia comparata dall' altro ci hanno già permesso di fissarne alcuni, quali: l' età relativamente avanzata degli organismi; la senescenza precoce di certi tessuti; l' azione irritante, continuata o frequentemente ripetuta, di stimoli diversi con un progressivo esaltamento del potere rigenerativo naturale delle cellule; la particolare tendenza degli elementi di alcuni organi ad assumere più facilmente la menzionata proprietà, tendenza espressa dalla frequenza del cancro mammario nella donna e nel topo, dal carcinoma tiroideo nei salmonidi, dalle forme sarcomatose nei ratti.

Le ricerche sperimentali hanno altresì messo in luce una serie di fatti i quali nella discussione ultima, riserbata all' avvenire, sull' etiologia del cancro, dovranno essere tenuti nettamente presenti; ricordo: 1) La dimostrazione dell' esistenza di un ciclo biologico nello sviluppo progressivo del cancro, esprimibile, in fasi negative e positive del potere di accrescimento, in variazioni della differenziazione istologica. 2) La possibilità di agire sullo sviluppo delle neoformazioni maligne, sia rallentandolo o rendendolo negativo (immunizzazione attiva), sia favorendolo (fenomeno dell' ipersensibilità). 3) La possibilità di scindere le cellule cancerigne, anche se originatesi da un solo organo o tessuto, in un gran numero di differenti gruppi, i quali durante il trapianto successivo conservano una propria indi-

vidualità. 4) L' insorgere di tumori geneticamente diversi (sarcomi) in condizioni varie di propagazione per innesto di tipici carcinomi.

Se l' applicazione sistematica di nuovi metodi allo studio della patologia del cancro non ci ha ancora permesso di risolvere il problema fondamentale dell' origine, ha avuto per lo meno il vantaggio di liberare il campo di ricerca da supposte influenze ereditarie, congenite od embrionali, da speculazioni dottrinali, le quali non avevano a loro giustificazione, che pochissimi, più spesso nessun fatto positivamente accertato.

Infine l'esperimento ci ha confermati nella convinzione, che il cancro non presenta nessuna analogia con alcuna malattia infettiva nota. È opportuno insistere su questo particolare risultato delle moderne ricerche. Parecchie diecine di migliaia di topi affetti da cancro sono stati tenuti in osservazione in diversi instituti, senza che si sia mai verificato nulla, che potesse essere indicato come contagio, sia tra gli animali, sia tra questi ultimi ed il personale, il quale giornalmente per molte ore ha con essi contatti diretti od indiretti. Bashford ha posto nelle medesime gabbie topi affetti da neoplasmi maligni spontanei o trapiantati e topi sani, ma questi ultimi non ne soffrirono in alcun modo, neppur quando fu loro permesso di soddisfare i loro istinti di cannibali sui tumori degli animali affetti da cancro e vicini a morte.

Qual valore abbiano le supposte endemìe cancerigne, in topi tenuti per lungo tempo in gabbie sudice od infette da parassiti diversi, ho già ricordato in precedente capitolo.

La propagazione per innesto non ha nulla a che vedere colla trasmissione di noti granulomi o di qualsiasi forma infettiva; lo sviluppo dei nuovi tumori avviene, nel cancro per moltiplicazione delle cellule trapiantate, nei granuloni

per proliferazione degli elementi dell'ospite; la possibilità del trapianto dipende in forma assoluta dalla perfetta integrità delle cellule delle neoplasie che si vogliono propagare ed è limitata ad animali della stessa specie; non tutti i cancri degli animali sono trapiantabili nella stessa misura, sembra anzi che alcuni non lo siano affatto; anche i rarissimi e dubbi casi di trasmissione, durante atti operativi, di tumori maligni da uomo ad uomo, possono essere ritenuti come innesti fortuiti di cellule viventi da un individuo all'altro della stessa specie.

Ognuno degli ormai numerosi neoplasmi maligni, che in instituti diversi vengono continuamente propagati, ha dimostrato di possedere un tipo architettonico proprio, una caratteristica disposizione e struttura degli elementi che lo costituiscono, un decorso ciclico particolare... in breve ognuno di essi possiede un'individualità a sè, che vale a distinguerlo da tutti gli altri.

Tutti i risultati delle ricerche fatte sull'immunità pel cancro stanno contro la supposizione di una sua origine parassitaria. La tecnica stessa dell'immunizzazione, il legame esistente tra potere immunizzante ed integrità cellulare, l'immunizzazione per mezzo di tessuti, la specificità della resistenza, la mancata dimostrazione di anticorpi specifici, l'insucesso di tutti i tentativi di preparare un siero anticanceroso, il modo di reagire degli animali immuni di fronte ad innesti secondari, sono altrettanti argomenti che possono essere addotti contro ogni tentativo di far rientrare il cancro nel gruppo delle malattie infettive.

Quando a tutte queste ragioni si aggiungano le altre che, come non a guari magnificamente ha dimostrato Foà, si possono trarre dalla patologia umana, sarà facile comprendere la poca anzi nessuna consistenza della dottrina parassitaria. Anche la presenza sicura di questo o quel

parassita in un certo numero di neoformazioni maligne ,- il che non si può certamente affermare sia stato per ora positivamente dimostrato - non sarebbe in alcun modo sufficiente ; " si dovrebbe ancora provare che il parassita può " penetrare in ogni cellula normale, determinarne la rapida " proliferazione e lo sviluppo delle proprietà dannose, non" chè trasmettersi ad ogni cellula figlia ; la vita dei sup" posti parassiti dovrebbe essere indissolubilmente legata " alla vita delle singole cellule e dovrebbe esisterne almeno " uno per ogni specie animale, per non dire uno per ogni " specie di epitelio ".

Nè vale di più la supposizione, che i parassiti agiscano indirettamente , determinando la trasformazione cancerosa di elementi normali, i quali, acquisita la proprietà di vivere di vita propria, proseguirebbero indipendentemente nel loro ulteriore sviluppo. Astrazion fatta dalla natura quasi mistica, come dice Foà , di tale ipotesi e della petizione di principio in essa contenuta, è evidente che i parassiti dovrebbero essere pur sempre parecchi e diversi e verrebbero in tal caso a rientrare nel numero degli irritanti locali , acquistando quindi il valore di cause determinanti occasionali e di per sè insufficienti.

Le moderne ricerche come non hanno risolto il problema etiologico del cancro , così non hanno ancora condotto all' elaborazione di un metodo razionale di cura, ma i nuovi studi sull' immunità hanno nel loro complesso il significato di una grande speranza. Come siamo giunti per vie diverse ad impedire l'attecchimento di tumori maligni trapiantabili , come si vanno ormai nettamente delineando condizioni capaci di favorirne lo sviluppo, così è lecito pensare, che l'analisi sperimentale giungerà pure a determinare un mezzo per provocarne con sicurezza la regressione completa.

L' applicazione di nuovi metodi allo studio della questione del cancro ha avuto ancora un risultato del più alto valore scientifico : la somma delle nostre cognizioni di anatomia patologica e di patologia comparata ne è stata di molto accresciuta ed i confini della biologia cellulare ne sono risultati straordinariamente ingranditi. Nessuno avrebbe pensato, pochi anni or sono, che noi , come bene ha detto Bashford , saremmo giunti a mantenere in vita parti dell'organismo di alcuni mammiferi per un periodo di tempo quattro volte superiore alla durata media della loro esistenza, nessuno avrebbe stimato che le più fini modificazioni della vita cellulare potessero esser oggetto della nostra analisi.

*Milano, 1 Novembre 1909.*

---

# OPERE E MEMORIE CONSULTATE

---

BASHFORD R. F. — Scientific report on the investigations of the Imperial Cancer Research Fund. — I, 1904; II, 1905; III, 1908.

— The etiology and pathogeny of Malignant new Growths especialy of Cancer. — Relazione pel IX. Congr. intern. di Veterinaria; Aia, Sett. 1909.

— Ueber den Krebs der Menschen und der Tiere. — Relaz. pel XVI Congr. intern. di medicina; Budapest, Sett. 1909.

BORREL — Le probléme du Cancer. — Boull de l' Institut Pasteur T. V. N. 12-15 1907.

EHRLICH P. — Arb. aus d. königl. Inst. f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M. H. I-II 1906.

Id. — u. Apol ant. — Uber die Genese des Carcinoms. Verh. d. Deut schen path. Gesellschaft. 12 Tag. 1908.

Id. — Zeitschrift f. experimentelle Therapie und Chemotherapie.

FICHERA G. — Etiologia del cancro. — Archivio ed Atti della Società italiana di chirurgia. Roma 1908.

FOÀ P. — Relazione generale sul tema: " Il Cancro ". — Atti d. Soc. It. d. Patologia. IV. Riunione Pavia 1-4 Ottobre 1906.

MENETRIER — " Cancer " in Brouardel et Gilbert: Nouveau Traité de Medecine et de Therapeutique. — Paris 1909.

RIBBERT — Das Wesen der Krankheit. — Bonn Fr. Kohen 1908.

Statistica delle cause di morte nell' anno 1906, Direz. gen. della Statistica, Roma 1908.

WOLF J. — Die Lehre von der Krebskrankeit, Fischer-Jena 1907.

Zeitschrif für Krebsforschung. Bd. I. 1904 e seg. sino al 1909.

---



# INDICE

*Dello stesso autore:*

1. **Su alcune modificazioni ai metodi per lo studio della nevroglia.** — Boll. Soc. Med. Chir., Pavia 1905.
2. **Sul processo di guarigione delle ferite asettiche del cervello.** *(Tesi di laurea).* — Boll. Soc. Med. Chir., Pavia 1906.
3. **Osservazioni sulla fine struttura della nevroglia.** *(Memoria premiata dal R. Istituto Lombardo di Scienze e Lettere).* — Ricerche fatte nel Lab. di Anat. Norm. della R. Università di Roma ed in altri Lab. biologici. - Vol. XII, f. 2-3, 1906.
4. **Contributo all' Anatomia patologica della malattia ossea di Paget.** *(In collaborazione col Dott. E. Medea).* — Il Morgagni, N. 6, 1906.
5. **Neuroma d'amputazione studiato col metodo di Ramon y Cajal.** — Atti IV[a] Riunione Soc. Ital. Patologia, Pavia 1906.
6. **A proposito delle nuove dottrine sulle modificazioni della struttura dei gangli spinali nella tabe.** — Boll. Soc. Med. Chir., Pavia 1907 - L' Ospedale Maggiore, Anno II, 1907.
7. **Sulla localizzazione delle varie forme di afasia.** *(Rivista sintetica).* — L' Ospedale Maggiore, Anno II, 1907.
8. **Intorno ad una particolare alterazione delle cellule dei gangli spinali umani.** — L' Ospedale Maggiore, Anno II, 1907.
9. **Ueber die feinen Strukturveränderungen der motorischen Kernzellen infolge verschiedenartiger Verletzungen der zugehörigen Nerven.** — Ziegler' s Beiträge, Bd. 44, 1908.
10. **Studien über die Veränderungen im Thalamus opticus bei Defektpsychosen.** — Monatsschrift f. Psychiatrie u. Neurologie, Bd. XXVI, 1909.
11. **Le idee di un chirurgo sui rapporti tra sistema nervoso e cancro.** *(Rivista sintetica).* — Riv. Ital. di Neuropatol., Psich. ed Elettroter., Vol. II, fasc. 6, 1909.
12. **Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreactionen.** — Zeitschrift f. Immunitätsforschung u. exper. Ther., Bd. 5, H. 1, 1910.
13. **Anatomia patologica della paralisi progressiva.** *(Rivista critica).* — L' Ospedale Maggiore, Anno V, N. 2-3, 1910.
14. **Ueber den Heutigen Stand der Krebsfrage.** — Vortrag gehalten am 21 April 1910 im Auftrag. des Med. Facultätverein. d. Univ. Groningen. — Fretschritte der Medicin N. 30-31, 1910.
15. **Trapianti cerebrali di tumori maligni** *(in preparazione).*